

Aus der Klinik für Fortpflanzungsmedizin  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor ad interim: Prof. Dr. Dr. h.c. med. vet. U. Braun

**Uterusdruckmessungen beim Rind mit einer Sechspunktsonde unter Einfluss  
von Carbetocin, Oxytocin sowie Prostaglandin E<sub>2</sub> und F<sub>2α</sub>**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Manuel Thomas Adler**

Tierarzt

aus München, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. U. Bleul, Referent

PD Dr. med. vet. G. Hirsbrunner, Korreferentin

Zürich 2011



Meinen Eltern und meinem Sohn

Marianne Adler

Dr. Karl-Werner Adler

Janosch Weber



<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>6</b>
<b>2 Summary</b>	<b>8</b>
<b>3 Einleitung und Zielsetzung</b>	<b>9</b>
<b>4 Literaturübersicht</b>	<b>11</b>
4.1 Übersicht über die biologischen Funktionen der Uterusmotilität	11
4.1.1 Spermien- und Eizelltransport	11
4.1.2 Evakuation intrauterinen Inhalts	12
4.1.2.1 Geburt	12
4.1.2.2 Nachgeburtsabgang	13
4.1.2.3 Pathologischer Inhalt	13
4.2 Bestimmung der Uterusmotilität	14
4.2.1 In-vitro-Methoden	14
4.2.1.1 Isolierte Uterusstreifen	14
4.2.1.2 Isolierter kompletter Uterus	15
4.2.2 In-vivo-Methoden	16
4.2.2.1 Ballonmethode	17
4.2.2.2 Open-End-Katheter	17
4.2.2.3 Dehnungsmessstreifen	18
4.2.2.4 Elektroden	19
4.2.2.5 Ultrasonographie	19
4.2.2.6 Microtransducer	20
4.3 Die Uterusmotilität des Rindes	20
4.3.1 Der Sexualzyklus des Rindes	21
4.3.2 Die Uterusmotilität im Sexualzyklus des Rindes	22
4.3.3 Wirkung der verwendeten Pharmaka	25
4.3.3.1 Carbetocin	25
4.3.3.2 Oxytocin	26

4.3.3.3 Prostaglandin E <sub>2</sub>	29
4.3.3.4 Prostaglandin F <sub>2α</sub>	31
<b>5 Material und Methodik</b>	<b>35</b>
5.1 Material	35
5.1.1 Probandengut	35
5.1.2 Technische Ausrüstung	35
5.1.2.1 Ultraschalluntersuchungen	35
5.1.2.2 Uterusdruckmessungen	36
5.1.2.3 Katheter	36
5.1.2.4 Fixationshilfe	37
5.1.3 Medikamente	38
5.2 Methodik	39
5.2.1 Bestimmung und Einteilung des Zyklusstandes	39
5.2.2 Untersuchungsschema	40
5.2.3 Dokumentation	40
5.2.4 Messung	42
5.2.4.1 Voruntersuchung der Tiere für die Messung	42
5.2.4.2 Vorbereitung der Messtechnik	43
5.2.4.3 Vorbereitung des Tieres für die Messung	43
5.2.4.4 Anbringung der Messtechnik	43
5.2.4.5 Ablauf der Messung	46
5.2.4.6 Hormonbestimmungen	46
5.2.5 Statistik	47
5.2.5.1 Weiterverarbeitung der Druckmessdaten	47
5.2.5.2 Bearbeitung von Artefakten und fehlende Messzeiträume	47
5.2.5.3 Auswertungen der Verläufe	48
5.2.5.4 Auswertungen der übrigen Druckmesswerte	49
5.2.5.5 Erhebung und Auswertung der Kontraktionswellenfrequenz	50

5.2.5.6 Erhebung und Auswertung der Kontraktionswellenrichtung	50
5.2.6 Tierversuchsbewilligung	51
<b>6 Ergebnisse</b>	<b>52</b>
6.1 Klinische Untersuchung	52
6.2 Hormonbestimmungen	52
6.3 Betrachtung der Messkurven	54
6.4 Auswertung der Verläufe anhand der 1-Minuten-Mittelwerte	55
6.4.1 Verläufe der physiologischen Uterusmotorik vor Medikation	55
6.4.2 Verläufe der Uterusmotorik nach Medikation	56
6.5 Vergleiche der Uterusdrücke in 15-minütigen Zeitabschnitten	58
6.5.1 Vergleich der mittleren Uterusdrücke im Östrus und Diöstrus	58
6.5.2 Veränderungen des Uterusdrucks in Abhängigkeit des applizierten Medikaments	63
6.5.3 Wirkungszeitraum der Medikamente	67
6.5.4 Vergleich der Medikamente für jeden Zeitabschnitt	68
6.5.5 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten in den acht Zeitabschnitten unabhängig des verwendeten Medikaments	71
6.5.5.1 Segmentale Druckunterschiede vor Medikation	71
6.5.5.2 Segmentale Druckunterschiede nach Medikation	71
6.5.6 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten zwischen dem Zeitabschnitt 1 vor der Medikation und dem Zeitabschnitt 3 nach der Medikation unabhängig des verwendeten Medikaments	72
6.5.7 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten zwischen dem Zeitabschnitt 1 vor der Medikation und dem Zeitabschnitt 3 nach der Medikation in Abhängigkeit des Medikaments	73
6.6 Kontraktionswellenfrequenz	74
6.6.1 Physiologische Kontraktionswellenfrequenz	74

6.6.2 Vergleich der Kontraktionswellenfrequenz vor und nach Medikamentengabe	74
6.7 Richtung der Kontraktionswellen	77
6.7.1 Auswertungsansatz 1	77
6.7.2 Auswertungsansatz 2	78
<b>7 Diskussion</b>	<b>79</b>
7.1 Vergleich der Uterusdruckverläufe	79
7.2 Vergleiche der Uterusdrücke in 15-minütigen Zeitabschnitten	79
7.2.1 Vergleich der mittleren Uterusdrücke im Östrus und Diöstrus	80
7.2.1.1 Hormonbestimmungen und Zyklusstand	80
7.2.1.2 Hormonelle Ursachen für die zyklusabhängige Aktivität	81
7.2.2 Veränderungen des Uterusdrucks in Abhängigkeit des applizierten Medikaments	82
7.2.2.1 Maxima der Druckmittelwerte	82
7.2.2.2 Verläufe der Druckmittelwerte	83
7.2.3 Wirkungszeitraum der Medikamente	87
7.2.4 Vergleich der Medikamente für jeden Zeitabschnitt	90
7.2.5 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten in den acht Zeitabschnitten unabhängig des Medikaments	91
7.2.5.1 Vorkommen segmentaler Druckunterschiede	91
7.2.5.2 Segmentale Druckunterschiede vor Medikation	92
7.2.5.3 Segmentale Druckunterschiede nach Medikation	93
7.2.6 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten zwischen dem Zeitabschnitt vor der Medikation und dem Zeitabschnitt 3 nach der Medikation unabhängig des Medikaments	95
7.2.7 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten zwischen dem Zeitabschnitt vor der Medikation und dem Zeitabschnitt 3 nach der Medikation in Abhängigkeit des Medikaments	95



7.3 Kontraktionswellenfrequenz	97
7.3.1 Physiologische Kontraktionswellenfrequenz	97
7.3.2 Vergleich der Kontraktionswellenfrequenz vor und nach Medikamentengabe	99
7.4 Richtung der Kontraktionswellen	100
7.5 Eignung der Methode	102
7.6 Schlussbemerkungen	103
<b>8 Literaturverzeichnis</b>	<b>105</b>
<b>9 Lebenslauf</b>	
<b>10 Danksagung</b>	

## 1 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die physiologische als auch die induzierte myometrale Aktivität nach Medikamentengabe an Rindern in den Zyklusstadien Östrus und Diöstrus zu untersuchen. Hierfür wurden die Wirkstoffe Carbetocin (Longacton<sup>®</sup>, Vital, Oberentfelden), Oxytocin (Physovetin<sup>®</sup>, Streuli Pharma, Uznach) und Prostaglandin F<sub>2α</sub> (Dinoprost, Dinolytic<sup>®</sup>, Pfizer, Zürich) intramuskulär sowie Prostaglandin E<sub>2</sub> (Myoton E<sub>2</sub><sup>®</sup>, Graeub, Bern) intravenös appliziert. Mittels einer transzervikal eingebrachten Druckmesssonde mit sechs Messpunkten im Abstand von 5 cm wurde jeweils die physiologische Motorik für 30 Minuten und die induzierte Motorik für 120 Minuten aufgezeichnet. Im Östrus zeigten sich sowohl vor als auch nach der Medikamentengabe in allen Fällen höhere Drücke als im Diöstrus. Carbetocin hatte mit 75 Minuten im Östrus und 60 Minuten im Diöstrus die am längsten messbare Wirkung, gefolgt von Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin F<sub>2α</sub> und Oxytocin. Ausserdem bewirkte Carbetocin im Diöstrus im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen keinen Druckabfall unter das Ausgangsniveau nach dem primären Druckanstieg. Die höchsten Druckmittelwerte erreichte mit  $32.9 \pm 19.45$  mm Hg im Östrus und  $13.7 \pm 15.35$  mm Hg im Diöstrus das intravenös applizierte Prostaglandin E<sub>2</sub> jeweils in den ersten 15 Minuten nach der Medikamentenapplikation.

Im mittleren Hornbereich war im Östrus der höchste Druck festzustellen. Nach Medikation kam es unabhängig von dem verwendeten Medikament zu einem signifikanten Druckanstieg an allen Messpunkten, bei der separaten Betrachtung der Medikamente waren nicht alle Anstiege signifikant. Im Diöstrus hingegen war der höchste Druck vor der Medikamentengabe im Korpus- und Zervixbereich zu finden. Nach Medikation kam es zu einem Druckanstieg nur in den Hörnern, die dann die höchsten Druckwerte aufwiesen. Im Zervixbereich kam es teilweise zu einem Druckabfall. Bezüglich der Frequenz der Kontraktionswellen konnte

festgestellt werden, dass diese unter physiologischen Bedingungen im Östrus mit  $7.5 \pm 2.89$  Kontraktionen in 15 Minuten höher war als im Diöstrus mit  $5.2 \pm 3.02$  Kontraktionen in 15 Minuten. Zu einer nachvollziehbaren Änderung der Kontraktionsfrequenz kam es nach der Medikation nicht.

## 2 Summary

The aim of the study was to describe the physiological activity of the myometrium in oestrus and dioestrus and the induced activity after medication in cows. The pharmaceuticals carbetocin (Longacton<sup>®</sup>, Vital, Oberentfelden), oxytocin (Physovetin<sup>®</sup>, Streuli Pharma, Uznach) and prostaglandin F<sub>2α</sub> (dinoprost, Dinolytic<sup>®</sup>, Pfizer, Zürich) were given intramuscularly and prostaglandin E<sub>2</sub> (Myoton E<sub>2</sub><sup>®</sup>, Graeub, Bern) intravenously. The physiological myometrial activity was recorded for 30 minutes and the induced activity for 120 minutes by using a transcervically attached pressure probe containing six pressure microtransducers, mounted at 5 cm distance from each other. Higher pressures were measured in oestrus compared to dioestrus before and after the drug administration. Carbetocin provoked the longest lasting effect, continuing 75 minutes in oestrus and 60 minutes in dioestrus, followed by prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2α</sub> and oxytocin. In contrast to the other drugs carbetocin did not cause any pressure decrease beneath the base level after the primary pressure increase in dioestrus. The highest mean pressure values were measured in the first 15 minutes after the administration of prostaglandin E<sub>2</sub>, reaching  $32.9 \pm 19.45$  mm Hg in oestrus and  $13.7 \pm 15.35$  mm Hg in dioestrus. In oestrus the highest pressure was measured in the middle of the uterine horn. Independent of the drug used the pressure increased significantly after medication at every measuring point. In dependency of the pharmaceutical not every increase was significant. In dioestrus the highest pressure was recorded in the uterine body and the cervix. After medication the pressure increased only in the uterine horns, which then revealed the highest pressure, while in the cervix area pressure decreased. The physiological frequency of the pressure waves in oestrus was  $7.5 \pm 2.89$  contractions in 15 minutes compared to  $5.2 \pm 3.02$  contractions in 15 minutes for dioestrus. No traceable changes of the contraction frequency were found after medication.

### **3 Einleitung und Zielsetzung**

Der Uterus als zentrales Organ des Geschlechtsapparates ist bei der Aufrechterhaltung der Fertilität besonders wichtig. Angefangen mit der Bedeckung, über Trächtigkeit und Geburt sowie die Evakuierung der Nachgeburt oder pathologischen Inhalts erfüllt seine koordinierte Muskelaktivität viele verschiedene Aufgaben. Prinzipiell handelt es sich hierbei einerseits um eine Transportfunktion im Bereich von Körper und Hörnern und andererseits um eine Verschlussfunktion im Bereich des Gebärmutterhalses. Diese Funktionen können auch im therapeutischen Rahmen hilfreich sein, indem man sie verstärkt, gänzlich hervorruft oder auch unterdrückt. Hierfür ist es notwendig, sowohl deren physiologischen Ablauf als auch deren Beeinflussbarkeit durch Pharmaka zu kennen. Ebenso zu beachten sind ungewollte Beeinflussungen der Uterusaktivität im Sinne von Nebenwirkungen.

Bereits seit Beginn des 20. Jahrhunderts werden Untersuchungen über die physiologische und induzierte Aktivität des Uterus beim Rind und bei anderen Tierarten durchgeführt, die sich in ihrer Methodik im Laufe der technischen Entwicklung ständig weiterentwickelt haben (KEHRER, 1907). Neben In-vitro-Studien, die an präparierten Anteilen des Myometriums durchgeführt wurden (KEHRER, 1907; HIRSBRUNNER et al., 2002), wurden in In-vivo-Untersuchungen Ballonkatheter (HAYS und VANDEMARK, 1953a; EILER et al., 1984) und Open-End / Open-Tip-Katheter (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972; BAJCSY et al., 2005) zur Messung des intrauterinen Drucks verwendet. Sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin gelten Microtransducer, auch „miniature pressure transducer“ genannt, als überlegene Methode, um die Uterusmotilität in vivo zu messen (AKERLUND et al., 1978; STEER et al., 1978; SCHMID und STOLLA, 1988). Aufgrund ihrer minimalen Grösse können mehrere Microtransducer in einem feinen Katheter montiert werden, der transzervikal eingebracht wird.

Bisherige Untersuchungen mit dieser Technik wurden mit bis zu drei Messpunkten durchgeführt (HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 1999; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a), die aufgrund ihrer Lage Angaben über die Druckänderungen im Uteruskörper und den Hörnern, nicht jedoch in der Zervix lieferten. Zustandsänderungen in der Zervix in vivo wurden bisher nur mittels Dilatatoren (VON HOPPEN et al., 1978; DUCHENS et al., 1993) oder manueller Klassifikation (HIRSBRUNNER et al., 2007) beschrieben. Neben den verschiedenen Messtechniken wurden in den bisherigen Untersuchungen auch unterschiedliche Uterotonika und Uterusrelaxantien eingesetzt, um deren Wirkung auf die Uterusmotilität zu betrachten (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b; HIRSBRUNNER et al., 1998; STOLLA und SCHMID, 1990).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, möglichst irritationsarm durch Anwendung einer Microtransducer-Messsonde mit sechs Messpunkten die Druckverhältnisse und die Motilität des Uterus segmental vom Hornspitzenbereich bis einschliesslich der Zervix zu untersuchen. Dies geschieht unter physiologischen Bedingungen als auch nach Medikation. Angewendet werden Oxytocin und sein stabileres Derivat Carbetocin sowie Prostaglandin E<sub>2</sub> und natürliches Prostaglandin F<sub>2α</sub>. Die Untersuchungen werden an sechs gesunden, multiparen Kühen in den Zyklusstadien Östrus und Diöstrus durchgeführt.

## **4 Literaturübersicht**

### **4.1 Übersicht über die biologischen Funktionen der Uterusmotilität**

Die Motilität des Uterus hat verschiedene Funktionen, die für den Ablauf der Reproduktion von grundlegender Bedeutung sind. Neben dem Spermien- und Eizellentransport ist vor allem die Evakuierung von Inhalt zu nennen. Dabei kann es sich um eine Frucht oder Nachgeburt handeln. Die Motilität kann auch der Entfernung von Flüssigkeitsansammlungen und Entzündungsprodukten, die im Zusammenhang mit einem pathologischen Geschehen auftreten, dienen.

#### **4.1.1 Spermien- und Eizelltransport**

Der passive Transport von Eizellen und Spermien wird einerseits durch die Kontraktionen der glatten Uterusmuskulatur, andererseits durch luminale Flüssigkeitsströme bewerkstelligt (BLANDAU und VERDUGO, 1976). Der Samentransport wird als Hauptfunktion der Uterusmotilität während des Östrus erachtet (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972; HAFEZ und HAFEZ, 2000). Die Kontraktionen des Uterus sind mit den rhythmischen Bewegungen der Eileiter koordiniert (HAFEZ und HAFEZ, 2000). Beim Rind liegen zu Beginn des Östrus sowohl Kontraktionen in zerviko-tubaler als auch in tubo-zervikaler Richtung vor. In der zweiten Östrushälfte hingegen verlaufen die meisten Kontraktionen in zerviko-tubaler Richtung, also in Richtung der Eileiter (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a). Bezüglich der Aktivität nach der Besamung wurde festgestellt, dass bei der Stute nach der künstlichen Besamung als auch nach dem Natursprung eine erhöhte elektrische Aktivität im Myometrium vorlag (TAVERNE et al., 1979). In einer weiteren Studie wurde angenommen, dass die Aktivitätszunahme des Uterus auf Effekten der Prostaglandine, eventuell auch anderer myoaktiver Substanzen des Spermas, beruht (GRIFFIN und GINTHER, 1990). Alternativ könnten die Prostaglandine auch aus der

endometrialen Entzündung stammen, die nach einer Besamung oder Bedeckung auftritt. SCHNORR und KRESSIN (2006) teilten die Auffassung bezüglich der Prostaglandine aus dem Ejakulat, erweiterten sie aber dahingehend, dass die Kontraktionen der Uterusmuskulatur beim Spermientransport auch durch Oxytocin aus der Neurohypophyse hervorgerufen werden könnten. In anderen Studien wurde gezeigt, dass Oxytocin (HAYS und VANDEMARK, 1953b; PATIL et al., 1980; COOPER und FOOTE, 1986; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c), Prostaglandin  $E_2$  (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a) und Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (PATIL et al., 1980; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b; STOLLA und SCHMID, 1990; HIRSBRUNNER et al., 1998) an sich eine Steigerung der myometrialen Aktivität bewirken.

#### **4.1.2 Evakuierung intrauterinen Inhalts**

##### **4.1.2.1 Geburt**

Während der Trächtigkeit bis kurz vor der Geburt zeigt sich der Uterus mehr oder weniger inaktiv (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972). Wenige Stunden vor der Geburt beginnen in einer transitorischen Phase Kontraktionen, deren Frequenz und Dauer bei gleich bleibender Amplitude zunehmen, bis schliesslich lange, abgerundete, regelmässige, sich fortpflanzende Wellen vorherrschen (GILLETTE und HOLM, 1963). In einer anderen Studie erhöhte sich auch die Amplitude (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972). Die tubo-zervikale Richtung der Kontraktionen sorgte dafür, dass der Fetus in Richtung Beckenhöhle vorgeschoben und dadurch die Zervix geweitet wurde. Etwa eine Stunde vor der Geburt folgten die Kontraktionen stetig aufeinander, gingen manchmal ineinander über und zeigten keine eindeutige Richtung mehr. Es wurde angenommen, dass der Vortrieb des Kalbes den Uterus segmental stimuliert und dabei jede Uterusmuskulazelle eine Art



Schrittmacherfunktion für die Auslösung von Kontraktionen übernehmen kann. Unterstützt wird die Austreibung der Frucht durch die Bauchpresse, welche mit dem Eintritt des Kopfes in die Vagina stark zunimmt und dann im finalen Stadium der Geburt bis zu zehn Mal innerhalb der 3- bis 6-minütigen Wehen einsetzt.

#### **4.1.2.2 Nachgeburtsabgang**

Innerhalb von 10 Minuten nach der Geburt waren tubo-zervikale Kontraktionen vorzufinden (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972), jedoch waren diese weniger kräftig als während der Geburt (GILLETTE und HOLM, 1963). In anderen Studien wurde gezeigt, dass post partum neben der Stärke auch die Frequenz der Kontraktionen abnahm (VENABLE und MCDONALD, 1958; BAJCSY et al., 2005). Verstärkt wird der Effekt der tubo-zervikalen Kontraktionsrichtung dadurch, dass die stärksten Kontraktionen in den Hornspitzen zu finden sind. Daraus wurde gefolgert, dass dies für die Austreibung der Nachgeburt und des Lochialsekrets notwendig sei (GERMAN, 1966).

#### **4.1.2.3 Pathologischer Inhalt**

Die Definitionen, wann von Nachgeburtsverhalten und damit pathologischem Uterusinhalt zu sprechen ist, variieren von 12 (BOSTEDT, 2006) bis 24 Stunden post partum (SHELDON, 2004). Rinder mit Nachgeburtsverhalten zeigten post partum eine signifikant höhere uterine Aktivität als solche ohne (VENABLE und MCDONALD, 1958). Achtundvierzig Stunden post partum waren Frequenz und Intensität der Kontraktionen erhöht (MARTIN et al., 1981). Vierundzwanzig Stunden nach der Geburt war die Zervix oft nur mehr handbreit, nach 96 Stunden für zwei Finger geöffnet (SHELDON, 2004). Zudem ist anzunehmen, dass die abgehende Nachgeburt zumindest kurze Zeit post partum in der Lage ist, die noch weiche Zervix zu weiten (VAN ENGELN et al., 2007b). Ist die Zervix

verschlossen, so kann die Evakuierung des Uterus erst wieder bei der Öffnung im folgenden Östrus am 12. - 14. Tag post partum oder einem späteren Östrus stattfinden (BOSTEDT, 2006).

## **4.2 Bestimmung der Uterusmotilität**

Die Motilität des Uterus wurde bei zahlreichen Tierarten und dem Menschen anhand verschiedener Messmethoden untersucht. Grundsätzlich ist zwischen Untersuchungen in vitro und in vivo zu unterscheiden. Bei den In-vivo-Methoden steht ein breiteres Spektrum an Untersuchungsmethoden mit unterschiedlicher Invasivität zur Verfügung.

### **4.2.1 In-vitro-Methoden**

Bei In-vitro-Untersuchungen zur Kontraktilität des Uterus werden isolierte Organe, Organabschnitte oder auch nur Gewebsschichten eines Abschnittes verwendet. Trotz der Verbringung in Organbäder sind nur kurzzeitige Untersuchungen bis zum Erlöschen der Organfunktionen möglich (ZERBIN und SPÖRRI, 1972). Generell ist zu beachten, dass in In-vitro-Studien gewonnene Ergebnisse nur bedingt auf die Verhältnisse am lebenden Tier zu übertragen sind (FINN und PORTER, 1975).

#### **4.2.1.1 Isolierte Uterusstreifen**

Um die Motilität von glatter Muskulatur darzustellen, wurde schon Anfang des 20. Jahrhunderts die Methode nach Magnus-Kehrer verwendet (KEHRER, 1907). Die sofort nach der Tötung des Tieres präparierten und in einem Organbad aus Ringer- oder Tyrold-Lösungen eingelegten Muskelstreifen wurden mit einer Hebelkonstruktion verbunden, welche deren eindimensionale Längenänderungen

auf ein Kymographion oder einen Polygraphen zur Aufzeichnung weiterleitete. Dasselbe Prinzip mit, je nach Studie, verschieden modifizierten Krebs-Lösungen als Organbad und moderner, computerisierter Aufzeichnungstechnik wurde auch in neuerer Zeit in der Human- (NORSTRÖM et al., 1990; O'SULLIVAN et al., 2004) und Tiermedizin (HIRSBRUNNER et al., 2002; HIRSBRUNNER et al., 2003b; KAUFMANN et al., 2008; HIRSBRUNNER et al., 2010) angewandt. Diese Untersuchungen waren oftmals differenzierter: So wurden beispielsweise die Longitudinal- und Zirkulärschicht des Myometriums getrennt und die Aktivität in Abhängigkeit von der Uterusregion betrachtet (HIRSBRUNNER et al., 2002; HIRSBRUNNER et al., 2003b; KAUFMANN et al., 2008; HIRSBRUNNER et al., 2010). Es wurde nicht nur die physiologische Motorik, sondern auch die beim Vorliegen einer Endometritis (HIRSBRUNNER et al., 2010) oder auch unter der Wirkung verschiedener Pharmazeutika, die dem Organbad zugegeben wurden, beobachtet (PATIL et al., 1980; HAMMERL et al., 1990). ZEROBIN und SPORRI (1972) sahen in der Methode deutliche Nachteile, die jedoch zum Teil durch die neueren Varianten der Methode entkräftet wurden. Sie bemängelten, dass die Präparation und die Organbäder aus Ringer- oder Tyroid-Lösung einen unphysiologischen Einfluss auf den Zustand des Myometriums und seine Reaktionen hätten und zugleich physiologische Einflussfaktoren, wie etwa die hormonelle Regulation, wegfallen würden. Zudem könnten nur kurzzeitig isotonische Längenänderungen an bestimmten Segmenten des Organs gemessen werden, welche wiederum nicht mit einer isometrischen Versuchsanordnung verglichen werden können.

#### **4.2.1.2 Isolierter kompletter Uterus**

MOSLER (1961) entwickelte eine Methode, mit der Untersuchungen an isolierten Uteri in einem Organbad durchgeführt werden konnten. Gemessen wurde die

Längenänderung eines Uterushornes zwischen dessen Spitze und Basis. Zudem wurden über Elektroden die Erregungsabläufe registriert und die Reaktion des Uterus auf elektrische Reize untersucht (KUSCHINSKY et al., 1959; MOSLER, 1961).

#### **4.2.2 In-vivo-Methoden**

Als Lokalisationen für die Messinstrumente stehen Uteruslumen, Myometrium und Perimetrium zur Verfügung. Prinzipiell ist zwischen Methoden mit fest implantierten Messeinrichtungen und solchen, die nur temporär für den Zeitraum der Messung transzervikal angebracht sind, zu unterscheiden. In-vivo-Methoden können, in Abhängigkeit von der angewandten Methode, aufgrund ihrer invasiven Natur in gewissem Umfang artifizielle Veränderungen der Uterusmotilität bedingen (LYONS et al., 1991). AL-EKNAH und NOAKES (1989) favorisierten eine feste Implantation, da das Anbringen und Entfernen der temporären Messeinrichtungen durch die Zervix die Gefahr in sich berge, zu chronischen Endometritiden zu führen oder durch die Manipulation den Uterus in seiner Aktivität zu stimulieren. Gerade bei vielfachen Messungen empfehle es sich daher, via Laparotomie die Messfühler fest am Uterus zu implantieren. Dadurch sei auch eine exakte und dauerhafte Positionierung von diesen möglich (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972). Im Gegensatz dazu wurde an den fest implantierten Messeinrichtungen bemängelt, dass die meist im Myometrium gelegenen Druckfühler und Elektroden zwar Kontraktionen und bioelektrische Vorgänge am Uterus erfassen, jedoch keine Informationen über den intrauterinen Druck liefern würden. Ausserdem sei die Anwendung aufgrund der hohen Invasivität aus tierschutzrechtlichen Gründen nur für eng begrenzte Fragestellungen zu rechtfertigen (SCHMID und STOLLA, 1988).

#### **4.2.2.1 Ballonmethode**

Bei dieser Methode wird ein flüssigkeitsgefüllter Ballon verwendet, auf welchen sich der Umgebungsdruck überträgt. Ein Verbindungsschlauch leitet den Druck bis zu einem Messgerät fort, das die Druckverhältnisse aufzeichnet. In den meisten Fällen wurde der Ballon transzervikal eingeführt, intraluminal positioniert und nur temporär für die Dauer der Messung dort belassen (HAYS und VANDEMARK, 1953a; HAYS und VANDEMARK, 1953b; VENABLE und MCDONALD, 1958; DÖCKE, 1962; EILER et al., 1984; EHRENREICH et al., 1985). In einer anderen Studie wurde der Ballon via Laparotomie in die Uteruswand implantiert, was sogar Messungen während des Kalbens zuliess (GILLETTE und HOLM, 1963). In einer weiteren Variante wurde der Ballon durch die Uteruswand im Lumen positioniert (AL-EKNAH und NOAKES, 1989). Es erfolgte eine Ableitung der Verbindungsschläuche über die Bauchhöhle. Unter der Verwendung mehrerer Ballonkatheter war es möglich, segmentale Druckunterschiede am Uterus oder den Druck am Uterus im Vergleich zu den Druckverhältnissen in der Bauchhöhle zu beschreiben. Ob das Volumen des Ballons und die daraus resultierende Dehnung des Uterus artifizielle Uterusmotilität erzeugen können, ist strittig. Einerseits wird dies als mögliche Artefaktquelle angesehen (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; SCHMID und STOLLA, 1988), andererseits liegen Ergebnisse vor, dass ein Volumen von 5 – 20 cm<sup>3</sup> und damit die mehrfache Menge des eigentlichen Ballonvolumens zu keiner Änderung der Spontankontraktilität führt (DÖCKE, 1962).

#### **4.2.2.2 Open-End-Katheter**

Open-End-Katheter besitzen im Gegensatz zu Ballonkathetern ein offenes Ende, so dass der im Uteruslumen an der Katheteröffnung bestehende Druck über das Lumen des Katheters zu einem Druckmessgerät weitergeleitet wird. Sie wurden

fast ausschliesslich transzervikal in das Uteruslumen vorgeschoben und verblieben dort nur für den Zeitraum der Messung (MARTIN et al., 1981; BAJCSY et al., 2005; BAJCSY et al., 2006). ZEROBIN und SPORRI (1972) verwendeten hingegen einen permanent fixierten, intraluminal endenden Open-End-Katheter. Diese Katheter haben den Nachteil, dass sie leicht durch intraluminalen Mucus verstopfen können (AKERLUND et al., 1978). Daher muss der Katheter kontinuierlich gespült werden (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972), was den intrauterinen Druck verfälschen kann (AKERLUND et al., 1978).

#### **4.2.2.3 Dehnungsmessstreifen**

Bei dieser Technik werden sogenannte „strain gauge transducer“ verwendet, Dehnungsmessstreifen, die bei einer Längenänderung ihren ohmschen Widerstand verändern. Dies beeinflusst den elektrischen Strom, der sie durchfließt und durch einen Polygraphen aufgezeichnet wird (BURTON et al., 1987). Diese Technik ist zur Beschreibung von Längenänderungen von Hohlorganen geeignet und wurde am Gastrointestinaltrakt (BASS und WILEY, 1965), der Gallenblase (LUDWICK und BASS, 1967) und dem Uterus (BASS und CALLANTINE, 1964; BURTON et al., 1987) angewendet. Die Dehnungsmessstreifen werden nach operativem Zugang über die Bauchhöhle auf dem Perimetrium befestigt und die erforderlichen Stromleitungen durch die Bauchhöhle nach aussen geleitet. Die intraluminalen Druckverhältnisse werden bei dieser Methode nicht dargestellt: Jeder Dehnungsmessstreifen beschreibt nur eine eindimensionale Veränderung der Uteruswand (BASS und CALLANTINE, 1964; BASS und WILEY, 1972). Da die Dehnungsmessstreifen nicht innerhalb des Geburtsweges angebracht werden und somit kein Hindernis bei der Geburt darstellten, konnten damit auch Untersuchungen während der Trächtigkeit und der Geburt durchgeführt werden

(BURTON et al., 1987). Ausserdem führten Atmung, Darm- und Pansenperistaltik sowie die Bauchpresse nicht zu Artefakten.

#### **4.2.2.4 Elektroden**

Bei dieser Methode werden Elektrodenpaare oder –gruppen via Laparotomie an den gewünschten Stellen des Uterus fest in das Myometrium implantiert. Mithilfe der Elektroden wird die elektrische Aktivität der Muskelfasern gemessen. Hierbei können Amplitude und Frequenz bestimmt werden oder im Falle von mehreren Elektroden, ob es sich um eine lokale oder fortpflanzende elektrische Aktivität handelt (RUCKEBUSCH und BAYARD, 1975). Aufgrund der Anbringung ausserhalb des Uteruslumens waren Messungen in allen Reproduktionszuständen möglich, egal ob im Zyklus (RUCKEBUSCH und BAYARD, 1975; TAVERNE et al., 1979), während der Trächtigkeit (GARCIA-VILLAR et al., 1987), unter der Geburt (VAN ENGELEN et al., 2007a) oder im Puerperium (GAJEWSKI et al., 1999; VAN ENGELEN et al., 2007b). Sind die Elektroden nach der Anbringung durch die Proliferation der Serosa erst einmal fest fixiert, scheinen Untersuchungen für Perioden von mehreren Monaten möglich zu sein, ohne dass intraabdominale Druckartefakte diese beeinflussen würden (RUCKEBUSCH und BAYARD, 1975). Druck- oder Dehnungsänderungen des Uterus können mit dieser Messmethode nicht quantifiziert werden (SCHMID und STOLLA, 1988).

#### **4.2.2.5 Ultrasonographie**

In einer Studie an trächtigen wie nichtträchtigen Stuten und Eseln wurde die uterine Aktivität anhand sonographischer Videosequenzen analysiert, indem Länge, Amplitude und Frequenz von Bewegungen oder Wellen des Uterus gemessen wurden (CROSS und GINTHER, 1988). Beim Rind wurden die Veränderungen am Uterus im Verlaufe des Zyklus anhand von Wanddicke,

Ödembildung, intrauteriner Flüssigkeit, Textur sowie abgeleiteter Scores ausgewertet (PIERSON und GINTHER, 1987).

#### **4.2.2.6 Microtransducer**

Microtransducer stellen die modernste Methode für intrauterine Druckmessungen dar. Sie wurden in der Humanmedizin und in der Tiermedizin als den bisherigen Methoden zur Bestimmung der Druckverhältnisse im Uterus überlegen angesehen (STEER et al., 1978; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c; SCHMID und STOLLA, 1988). Dies begründet sich auf der minimalen Grösse und den daraus resultierenden reduzierten Dehnungs- und Reizungseffekten auf den Uterus sowie der geringen Invasivität der Methode. Ein dünner, flexibler Micro-Tip-Katheter mit einem oder mehreren integrierten Microtransducern wird transzervikal in den Uterus eingebracht. Microtransducer haben eine geringe Ansprechzeit, die der von Open-End-Kathetern im direkten Vergleich überlegen ist (AKERLUND et al., 1978). In der Veterinärmedizin wurden bisher Katheter mit einem (STOLLA und SCHMID, 1990), zwei (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c) oder drei Druckmesspunkten (HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 1999; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a) verwendet.

### **4.3 Die Uterusmotilität des Rindes**

Die zahlreichen Studien zur Uterusmotilität des Rindes wurden in einem oder mehreren Zyklusstadien und auch während Trächtigkeit oder Geburt durchgeführt (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al. 1987a; KÜNDIG et al. 1990; HIRSBRUNNER et al., 2010).



#### **4.3.1 Der Sexualzyklus des Rindes**

Das Rind ist ganzjährig polyöstrisch, wobei die Dauer eines Sexualzyklus im Durchschnitt 21 (19 - 23) Tage beträgt. Innerhalb des Zyklus können vier Phasen unterschieden werden: Proöstrus (Vorbrunst), Östrus (Hauptbrunst), Metöstrus (Nachbrunst) und Diöstrus (Zwischenbrunst). Während dieses Zyklus kommt es zu hormonellen Veränderungen, die Einfluss auf die Uterusmotilität haben (BOSTEDT, 2006).

Im Proöstrus, vom 18. – 20./21. Zyklustag, bewirkt die erhöhte Abgabe des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus einen Anstieg der Freisetzung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der Adenohypophyse, wodurch das Follikelwachstum stimuliert wird. In den Follikeln nimmt mit deren Wachstum auch die Produktion der Östrogene zu (BOSTEDT, 2006).

Im 1.5 Tage dauernden Östrus erreichen das FSH und etwas später die Östrogene ihre höchsten Werte. Etwa sechs Stunden nach Beginn der Brunst führen GnRH und der weitere Anstieg der Östrogene zum Anstieg des zweiten Gonadotropins der Hypophyse, dem luteinisierenden Hormon (LH). Dieses bedingt die Endreifung und letztlich den Sprung des dominanten Follikels ca. 32 Stunden nach Brunstbeginn. Schon vor der Ovulation kommt es durch eine negative Rückkopplung der Östrogene auf den Hypothalamus zu einem Abfall von GnRH und folglich von FSH und LH. Auch die Konzentration der Östrogene selbst nimmt wieder ab (BOSTEDT, 2006).

In den anschliessenden zwei Tagen folgt der Metöstrus. Mit der zunehmenden Entwicklung des Gelbkörpers in der Ovulationsgrube des gesprungenen Follikels steigt die Konzentration des von ihm produzierten Progesterons. Dieses reduziert die Freisetzung von FSH und LH sowohl über eine Hemmung der Abgabe von GnRH durch die Hypophyse als auch durch eine verminderte Stimulierbarkeit der Adenohypophyse durch GnRH (BOSTEDT, 2006).

Im Diöstrus, von Tag 4 bis Tag 17 dauernd, ist Progesteron das dominierende Hormon. Es erreicht um den 8. Tag seine höchste Konzentration, die als Plateau für ungefähr eine Woche besteht. Ist es nicht zur Bedeckung gekommen, so wird ab dem 14. Tag in der Gebärmutterschleimhaut Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  gebildet. Dieses bewirkt den Abbau des Gelbkörpers, welcher etwa vom 15. bis 20. Tag dauert und einen Abfall der Progesteronkonzentration nach sich zieht. Dadurch wird der Hypothalamus stimuliert. Dieser setzt pulsatil in immer kürzeren Intervallen GnRH frei, das in der Hypophyse zur zunehmenden Bildung von FSH und später LH führt (BOSTEDT, 2006).

#### **4.3.2 Die Uterusmotilität im Sexualzyklus des Rindes**

Wie in 4.3.1 beschrieben, ändern sich im Laufe des Zyklus die Konzentrationen verschiedener Hormone. Während im Östrus das Estradiol dominiert, ist es im Diöstrus das Progesteron. Zahlreiche Studien untersuchten sowohl in vivo als auch in vitro, welche Auswirkungen diese physiologischen Veränderungen auf die Aktivität des Uterus haben.

So unterschieden sich Frequenz und Amplitude der Uteruskontraktionen in den vier verschiedenen Zyklusstadien (HAYS und VANDEMARK, 1953a). Zum besseren Vergleich wurden die beiden Parameter in der Studie zu einem Aktivitätsindex zusammengefasst, der keine Aktivitätsunterschiede im Verlaufe des Zyklus aufwies. Spätere Studien widersprachen diesen Ergebnissen und zeigten sehr wohl Unterschiede der Uterusaktivität in den Zyklusstadien auf. In einer Studie unter Verwendung von zwei in der Uteruswand platzierten Ballonkathetern wurde festgestellt, dass die uterinen Kontraktionen im Östrus die grössere Amplitude und die höhere Frequenz aufwiesen (AL-EKNAH und NOAKES, 1989). Im Metöstrus kam es nur zu einem Rückgang der Amplitude, im Diöstrus erreichten beide ihre tiefsten Werte. Im Proöstrus war wieder ein Anstieg

beider Parameter zu verzeichnen. Es wurde gefolgert, dass die Aktivität im Zusammenhang mit den zyklusabhängigen Konzentrationen von Estradiol und Progesteron stünde, wobei Progesteron negativ mit der Aktivität korrelierte, Estradiol positiv. Diese These wurde in der gleichen Studie durch Untersuchungen an zwei ovariectomierten Rindern bestärkt, bei denen die kontinuierliche Verabreichung von Progesteron eine Reduktion der Aktivität bewirkte. Estradiol hingegen erhöhte diese nach einer initialen Hemmung. Uterusdruckmessungen mit intraluminal platzierten Ballonkathetern (COOPER und FOOTE, 1986) wie auch solche mit Mikrotransducern (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; SCHMID und STOLLA, 1988) zeigten, je nach in der Studie ausgewertetem Parameter, im Östrus höhere Werte für den intrauterinen Druck, die Kontraktionsfrequenz, die Amplitude oder die Kontraktionsdauer als im Diöstrus. Ebenso kamen ZEROBIN und SPORRI (1972) zu dem Schluss, dass aufgrund der Progesterondominanz im Diöstrus nur eine geringe, arrhythmische Motilität zu verzeichnen war, wohingegen im Östrus unter Östrogen regelmässige, starke Kontraktionen vorlagen. Untersuchungen mit mehreren am Uterus angeordneten Elektroden untermauern diese Ergebnisse (RUCKEBUSCH und BAYARD, 1975). Dort kam es mit dem raschen Abfall von Progesteron zwei Tage vor bis drei Tage nach dem Östrus zu einem Wechsel von unkoordinierter, sich nicht fortpflanzender, zu koordinierter, sich fortpflanzender, elektrischer Aktivität am Uterus. Unter der Progesterondominanz in der Spätgravidität war ebenfalls nur eine schwache Spontanmotorik zu verzeichnen (KÜNDIG et al., 1990a).

Zudem lieferten In-vitro-Studien Ergebnisse zur Aktivitätsänderung im Verlauf des Zyklus. Bei der Untersuchung der Kontraktionen von Myometrium aus einem Uterushorn zeigte sich, dass die Fläche unter der Kurve und die mittlere Amplitude im Östrus höher waren als im Diöstrus, wobei dieser Unterschied nur für die zirkuläre Muskelschicht festzustellen war (HIRSBRUNNER et al., 2002). Die Kontraktionsfrequenz unterlag keinem signifikanten Unterschied. Im

Gegensatz dazu wurden bei der Aktivität der Zervixmuskulatur zwischen Östrus und Diöstrus keine signifikanten Unterschiede festgestellt, weder für die longitudinale noch für die zirkuläre Muskelschicht (HIRSBRUNNER et al., 2003b).

Im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Konzentrationen von Progesteron und Östrogen im Verlaufe des Zyklus wurde festgestellt, dass unter Östrogen im Östrus eine hohe Oxytocinrezeptorendichte im Endometrium verzeichnet wurde, unter Progesteron im Diöstrus hingegen eine geringe (FUCHS et al., 1990; Jenner et al., 1991). Aufgrund der bisherigen Ergebnisse wurde die Folgerung favorisiert, dass Östrogen die Oxytocinrezeptorendichte hochreguliert, wohingegen Progesteron sie vermindert und zusätzlich auf nichtgenomischem Weg die Bindung von Oxytocin blockiert (STORMSHAK und BISHOP, 2008). Die Bindung von Oxytocin an seinen Rezeptor im Endometrium stimuliert die Sekretion von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , welches die Regression des Gelbkörpers bewirkt (MCCRACKEN et al., 1999). Sowohl Oxytocin und Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  als auch Prostaglandin  $E_2$  hemmen die Kalziumbindung und führen zu einer erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration, welche die Muskelkontraktion aktiviert (CARSTEN, 1974).

Hinsichtlich der Richtung der myometrialen Aktivität finden sich wenige und widersprüchliche Aussagen. In einer Studie wurde festgestellt, dass sich zu Beginn des Östrus die Kontraktionen sowohl in tubo-zervikaler wie auch in zerviko-tubaler Richtung bewegten, sich später im Östrus aber nur noch zerviko-tubal ausrichteten (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972). Dies legt nahe, dass sie dem Samentransport dienen. Die Untersuchungen von RODRIGUEZ-MARTINEZ et al. (1987a) stimmten in der Richtung der Kontraktionen mit dieser Aussage überein. HIRSBRUNNER et al. (2003a) fassten zusammen, dass sie in keiner ihrer Untersuchungen im Diöstrus eine Richtung der Kontraktionen festlegen konnten

(HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 1999; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a).

Bezüglich segmentaler Unterschiede der uterinen Aktivität sind die Aussagen gegensätzlich. In den meisten Studien konnten keine segmentalen Druckunterschiede registriert werden (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c; HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 1999; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a). Hingegen konnten in einer Studie im zervixnahen Bereich stärkere Kontraktionen registriert werden als im eileiternahen (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972). In einer weiteren Studie wurden in vitro die Kontraktionen von Myometrium aus dem Hornspitzenbereich und dem korpusnahen Horn verglichen. In der Hornspitze fanden sich höhere Werte der Fläche unter der Kurve und der minimalen Amplitude, unabhängig vom Zyklus (KAUFMANN et al., 2008).

### **4.3.3 Wirkung der verwendeten Pharmaka**

#### **4.3.3.1 Carbetocin**

Carbetocin, ein zyklisches Oligopeptid, ist ein synthetisches Derivat des Hormons Oxytocin. Carbetocin hat prinzipiell die gleichen Eigenschaften wie Oxytocin, ist jedoch deutlich stabiler und hat mit bis zu sechs Stunden eine deutlich längere Wirkungsdauer als das originäre Oxytocin (AURICH, 2002), dessen Wirkungsweise in 4.3.3.2 dargestellt wird.

An isolierten Myometriumstreifen von Ratten zeigte Carbetocin einen verlängerten uterotonischen Effekt im Vergleich zu Oxytocin (ATKE und VILHARDT, 1987). Weder Oxytocin noch Carbetocin bewirkten an isolierten Myometriumstreifen von ingraviden Frauen Kontraktionen (NORSTRÖM et al., 1990). Bei Frauen kurz vor der Geburt zeigten beide eine annähernd gleich starke

Stimulation der Uterusaktivität. Beim Rind liegt zum uterotonischen Effekt von Carbetocin nur eine Untersuchung vor (BAJCSY et al., 2006). Nach der Verabreichung 14 bis 16 Stunden nach der Geburt führten Carbetocin sowie Oxytocin gleichermassen zu einem Anstieg der mittleren Kontraktionsfrequenz für zwei Stunden und der totalen Fläche unter der Druckkurve für eine Stunde. Die übrigen Parameter waren nicht signifikant verändert.

#### **4.3.3.2 Oxytocin**

Oxytocin ist ein Peptidhormon, das im Hypothalamus gebildet, nach axonalem Transport von der Neurohypophyse gespeichert und ins Blut sezerniert wird. Die Ausschüttung erfolgt nach der Stimulation neuronaler Reflexbögen, welche durch taktile Reize am Euter oder bei Dehnung von Zervix und Vagina ausgelöst werden. An der glatten Muskulatur von Genitale und Milchdrüse bewirkt Oxytocin Kontraktionen, wodurch es an der Regulation der Milchabgabe, der Steuerung der Geburtswehen als auch dem Transport von Eizellen und Spermien im weiblichen Genitale beteiligt ist. Seine Halbwertszeit beträgt 1 – 8 Minuten. Es wird in unveränderter Form oder nach Spaltung von Peptidasen ausgeschieden (AURICH, 2002). Die Wirkung am Uterus ist von der Anzahl der dort vorzufindenden Oxytocinrezeptoren abhängig. Untersuchungen zeigten, dass sich diese im Laufe des Zyklus verändert. Am Tag 9 nach der Ovulation lag die niedrigste Konzentration an Oxytocinrezeptoren vor. Ab Tag 15 stieg deren Konzentration im Endometrium, ab Tag 17 auch im Myometrium, an, um im Östrus ihren Höhepunkt zu erreichen und anschliessend wieder abzufallen (JENNER et al., 1991). Während die Konzentrationsänderung der Rezeptoren über den Zyklus im Endometrium in einer anderen Studie nachvollzogen werden konnte, konnte für das Myometrium nur ein nicht signifikanter Anstieg im Östrus verzeichnet werden (FUCHS et al., 1990). Auch in der Zervix waren zur Zeit des

Östrus höhere Konzentrationen an Oxytocinrezeptoren als in der Lutealphase vorhanden. Hierbei war die Konzentration in der Mucosa signifikant höher als im Muskelgewebe (FUCHS et al., 1996). Es wurde die Theorie favorisiert, dass Progesteron die Anzahl der Oxytocinrezeptoren herunterreguliert, während Östrogen sie erhöht, denn die Konzentrationen von Progesteron im Blut und die Oxytocinrezeptorkonzentration waren negativ korreliert (JENNER et al., 1991). Die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch nicht bekannt (STORMSHAK und BISHOP, 2008). Beim Rind durchgeführte Versuche zeigten zwar, dass die Oxytocinrezeptoren vom Progesteron geblockt wurden, allerdings wurden dabei unphysiologisch hohe Progesteronkonzentrationen verwendet (BOGACKI et al., 2002). Zahlreiche Steroide, wie Pregnenolon, 17 $\beta$ -Hydroxyprogesteron und Testosteron, führten in überhöhten Konzentrationen ebenfalls zu einer Blockade der Oxytocinrezeptoren (DURAS et al., 2005). Hinzu kommt, dass in einer weiteren Studie diese Wirkungen am Oxytocinrezeptor bei physiologischen Steroidkonzentrationen nicht nachvollzogen werden konnten (BURGER et al., 1999). Dennoch legten die durchgeführten Untersuchungen nahe, dass Progesteron die Bindung von Oxytocin an seinen Rezeptor negativ beeinflusst (STORMSHAK und BISHOP, 2008). Estradiol war zwar in der Lage die Konzentration der Oxytocinrezeptoren im Uterus signifikant zu erhöhen, allerdings nur für einen Zeitraum von 24 Stunden. Ausserdem konnte bei der Kultivierung von Uterusgewebe festgestellt werden, dass es nach der Entnahme des Gewebes zu einer spontanen, signifikanten Hochregulation der Oxytocinrezeptorkonzentration kam (LEUNG und WATHES, 2000). Diese war durch einen Estradiolrezeptorantagonisten nicht zu unterdrücken, wohl aber die Wirkung von Estradiol auf die Konzentration der Oxytocinrezeptoren. Folglich wurde angenommen, dass Estradiol an der Hochregulation beteiligt ist, jedoch im Zusammenspiel mit lokalen Faktoren im Gewebe. Ein inhibitorischer Mechanismus, der bei Extraktion des Gewebes wegfällt, sei daher in Betracht zu

ziehen. Oxytocin bewirkte einerseits einen erhöhten intrazellulären Kalziumgehalt, der die Muskelkontraktion aktivierte (CARSTEN, 1974). Andererseits kam es über die Oxytocinrezeptoren zur Freisetzung von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , welches denselben Effekt hatte (CARSTEN, 1974; MCCRACKEN et al., 1999).

Bei Kühen führte eine intravenöse Gabe von 15 I.E. Oxytocin pro Tier in allen Zyklusstadien gleichermassen binnen Sekunden zu einem Anstieg der myometrialen Aktivität, welcher für 1 bis 3 Minuten andauerte (HAYS und VANDEMARK, 1953b). Übereinstimmend bewirkte Oxytocin einen dosisabhängigen, stimulierenden Effekt auf isolierte Uterusstreifen in Östrus und Diöstrus (PATIL et al., 1980). Die Dauer der Tonuserhöhung war in diesem Fall mit 23 bis 27 Minuten deutlich länger. Hingegen dokumentierte DÖCKE (1962), dass bei einer Dosis von 5 I.E. Oxytocin am siebten Zyklustag und im Östrus verstärkte Kontraktionen zu beobachten waren, am elften Tag jedoch nicht. Bei späteren Untersuchungen mit Microtransducern führte Oxytocin in allen vier Zyklusstadien zu einem signifikanten Anstieg der uterinen Aktivität, am deutlichsten im Proöstrus (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c). Tonus und Frequenz der Kontraktionen erhöhten sich für einen Zeitraum von 15 bis 20 Minuten. Bezüglich der Dosierung wurde eruiert, dass im Östrus nach der intravenösen Gabe von Oxytocin signifikante Druckanstiege zu verzeichnen waren, wenn mindestens 2 I.E. Oxytocin verabreicht wurden (COOPER und FOOTE, 1986). Messungen während der Trächtigkeit zeigten, dass die intravenöse Gabe von 2 I.E. Oxytocin in der Hochträchtigkeit, wenige Tage vor der Geburt, stark kontraktionsfördernd wirkte (KÜNDIG et al., 1990b). Oxytocin verursachte 14 bis 16 Stunden post partum einen zweistündigen Anstieg der mittleren Kontraktionsfrequenz sowie bei den Druckwerten eine einstündige Erhöhung der totalen Fläche unter der Kurve, wohingegen die mittlere Amplitude und die Dauer der Kontraktionen keine statistisch signifikanten Änderungen zeigten (BAJCSY et al., 2006).



Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Auswirkung von Oxytocin auf die Zervix. Bei Versuchen an Schafen führte die Gabe von Oxytocin im Östrus binnen einiger Minuten zu einer Dilatation der Zervix. Der Mechanismus hierfür konnte jedoch vorerst nicht erklärt werden (KHALIFA et al., 1992). FUCHS et al. (1996) vermuteten, dass Oxytocin im Östrus beim Rind einen über Prostaglandin E<sub>2</sub> vermittelten Effekt hat, da Prostaglandin E<sub>2</sub> bei Schaf und Mensch zu einer Aufweichung der zervikalen Strukturen führt. Die durch Oxytocin induzierte Ausschüttung von Prostaglandin E<sub>2</sub> konnte später beim Rind nachgewiesen werden (SHEMESH et al., 1997; FUCHS et al., 2002), ebenso wie die Aufweichung der Zervix nach der Gabe von Oxytocin als auch nach der Gabe von Prostaglandin E<sub>1</sub> (FUCHS et al., 2002).

#### **4.3.3.3 Prostaglandin E<sub>2</sub>**

Prostaglandine sind ungesättigte Fettsäuren, die aus der Arachidonsäure gebildet werden. Sie fungieren als Entzündungsmediatoren und sind in der Steuerung der Reproduktionsfunktionen von Bedeutung. Prostaglandin E<sub>2</sub> hat, neben seiner Rolle als Entzündungsmediator, auch eine Schutzfunktion für den Magen durch die Aktivierung der Muzinsekretion, Hemmung der Säuresekretion und Stimulierung der Mucosadurchblutung (AURICH, 2002). Im Zyklus wird Prostaglandin E<sub>2</sub> in Folge des LH-Anstieges vermehrt im Ovar gebildet und hat dort eine hyperämisierende Wirkung, die im Zusammenspiel mit anderen Faktoren die Ovulation des Follikels bedingt. Ausserdem führt es zu einem erhöhten intrazellulären Kalziumspiegel, der die Muskelkontraktion aktiviert (CARSTEN, 1974). Es wird angenommen, dass es über die Aktivierung von Plasminogen an der Umformung des ovulierten Follikels zum Gelbkörper beteiligt ist (SENGER, 2003). Beim Schaf stimuliert der Konzeptus die endometriale Sekretion von Prostaglandin E<sub>2</sub>, welches durch seinen luteotropen Effekt die maternale

Erkennung der Trächtigkeit unterstützen soll (COSTINE et al., 2007). Um die Geburt kommt es durch Veränderungen im Wassergehalt und der Kollagenzusammensetzung zur Reifung und zum Weicherwerden (softening) der Zervix (BREEVELD-DWARKASING et al., 2003). Ein Zusammenhang mit der erhöhten Produktion von Prostaglandin  $E_2$  in Plazenta (THORBURN, 1991) und Zervix (ELLWOOD et al., 1980) wird angenommen, zumal isolierte Zervixstreifen nach der Behandlung mit Prostaglandin  $E_2$  weicher wurden (LEDGER et al., 1983).

Es wurde beobachtet, dass Prostaglandin  $E_2$  wie auch Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  die uterine Motilität in allen vier Zyklusstadien signifikant erhöhen kann (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b). Lokale Druckunterschiede zwischen zwei im Abstand von 15 cm in Uterushorn und -körper auf einem Katheter gelegenen Mikrotransducern wurden nicht festgestellt. Nach der intravenösen Applikation verschiedener Dosen Prostaglandin  $E_2$  im Diöstrus zeigten sich ebenfalls keine lokalen Druckunterschiede. Doch kam es bei allen Dosierungen zu einem Anstieg der Fläche unter der Kurve sowie der mittleren Amplitude der Drücke und nach 45 Minuten wieder zu einem Abfall (HIRSBRUNNER et al., 2000). Die Kontraktionsfrequenz blieb unverändert. Diese Wirkung wurde in einer weiteren Studie unter Verwendung von 2.5 mg Prostaglandin  $E_2$  pro Tier bestätigt (HIRSBRUNNER et al., 2003a). Als Nebenwirkungen wurden injizierte Skleralgefäße, rötliche Konjunktiven, das Laufenlassen von Milch und verstärkte Salivation beobachtet. Die Untersuchungen zur Auswirkung von Prostaglandin  $E_2$  auf die Zervix im Verlaufe des Zyklus beschränken sich bisher auf solche mit lokaler Applikation (VON HOPPEN et al., 1978). Allerdings kam es nach oxytocininduzierter Freisetzung von Prostaglandin  $E_2$  oder nach direkter Gabe von Prostaglandin  $E_1$ , welches gleichermassen an den Prostaglandin- $E_2$ -Rezeptor bindet (CARSTEN und MILLER, 1981), im Östrus zu einer Aufweichung der Zervix (FUCHS et al., 2002; SHEMESH et al., 1997). Beim Rind wurde die

Zervix während der Lutealphase drei Stunden nach der intrazervikalen Injektion von Prostaglandin  $E_2$  mittels eines Dilatators beurteilt. Es konnte weniger eine Öffnung der Zervix, sondern eine grössere Nachgiebigkeit des Gewebes festgestellt werden (VON HOPPEN et al., 1978). Nach der intrazervikalen Anwendung eines Prostaglandin  $E_2$ -haltigen Gels bei frühträchtigen und nichtträchtigen Rindern kam es nach drei Stunden zu einer signifikanten Öffnung der Zervix sowie zu vermehrter Durchblutung und Schleimsekretion (DUCHENS et al., 1993). Unter der Geburt bewirkte die intravenöse Gabe von Prostaglandin  $E_2$  beim Rind eine kürzere Geburtsdauer (HIRSBRUNNER et al., 2007).

Bei der Frau hat Prostaglandin  $E_2$  den Effekt, dass es aufgrund der unterschiedlichen Expression verschiedener Rezeptoren auf den Uteruskörper kontrahierend, aber gleichzeitig auf den Zervixbereich relaxierend wirkt. Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  hingegen bindet nur an einem Rezeptor und übt ausschliesslich kontrahierende Effekte auf das Myometrium aus (CORNELLY und HACKBARTH, 1978; SCHÄFER und ZAHRADNIK, 2003). Der gleiche Effekt wurde beim Meerschweinchen nachgewiesen (CORNELLY und HACKBARTH, 1979).

#### **4.3.3.4 Prostaglandin $F_{2\alpha}$**

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ist ein Entzündungsmediator und wird ausserdem gegen Ende der Lutealphase im Endometrium gebildet. Der Hauptmetabolit von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ist 15-Keto-13,14-dihydro-PGF $_{2\alpha}$ , welches eine Halbwertszeit von 3 bis 8 Minuten besitzt. Wie bereits in 4.3.3.2 beschrieben, kommt es im Uterus nach tiefen Konzentrationen im Diöstrus zum Östrus hin zu einem Anstieg der Oxytocinrezeptorkonzentration. Die Stimulation dieser durch Oxytocin führt zu einer zunehmenden Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Freisetzung im Endometrium, welches mittels Gegenstromprinzip auf dem Blutweg in hoher Konzentration an das Ovar gelangt und dort zur Luteolyse führt. Des Weiteren ist Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  an der

Steuerung der Uterusmotilität bei Gametentransport, Geburt und Nachgeburtsabgang beteiligt (AURICH, 2002). Wie auch Prostaglandin  $E_2$  führt es zu einem erhöhten intrazellulären Kalziumspiegel, der die Muskelkontraktion aktiviert (CARSTEN, 1974).

In der Tiermedizin werden neben dem natürlichen Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  zahlreiche synthetische Analoga mit teils modifizierter Wirkung therapeutisch angewendet. Die Wirkung von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  und seinen Analoga auf die Uterusaktivität wurde in zahlreichen Studien untersucht, die sich jedoch oftmals widersprachen. COOPER und FOOTE (1986) registrierten nach der Verabreichung von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  im Östrus keinen Anstieg des uterinen Druckes, wohingegen dieser nach der Gabe an Tag 7 des Zyklus signifikant war. Andererseits hatte Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in anderen Untersuchungen sowohl im Östrus als auch im Diöstrus (PATIL et al., 1980) oder sogar in allen Zyklusstadien (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b) Aktivitätssteigerungen des Myometriums zur Folge. Bei einer differenzierteren Betrachtung der Wirkung von Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analoga an ovariectomierten Kühen, die zuvor mit Estradiol behandelt worden waren, zeigten sowohl Fenprostalen als auch das natürliche Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (Dinoprost) und Cloprostenol einen ähnlich dramatischen Anstieg der Aktivität des Myometriums (GARCIA-VILLAR et al., 1987). Sie unterschieden sich jedoch hinsichtlich ihrer Wirkdauer. So lag diese im Mittel bei Fenprostalen bei 19 Stunden, bei Cloprostenol bei 9 Stunden und bei Dinoprost bei 8 Stunden. STOLLA und SCHMID (1990) verglichen in den vier Zyklusstadien Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (Dinoprost) und seine Analoga Cloprostenol, Luprostitol und Tiaprost, die alle intravenös appliziert wurden. Den grössten uterustonisierenden Effekt fanden sie bei Dinoprost, das im Diöstrus in den ersten 10 Minuten nach Gabe den uterinen Druck bis auf mehr als 500% der Ausgangswerte steigen liess und auch im Proöstrus und Metöstrus zu signifikanten Drucksteigerungen führte, im Östrus jedoch nicht. Luprostitol verursachte im Diöstrus und Proöstrus

signifikante Drucksteigerungen, Tiaprost nur im Diöstrus. Cloprostenol führte in keinem Zyklusstadium zu signifikanten Drucksteigerungen, wie auch in einer anderen Studie festgestellt wurde (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b). Dies führte zu dem Schluss, dass der kontraktionsfördernde Effekt von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  einerseits von der Art des verwendeten Präparates und andererseits vom Zyklusstadium abhängt (STOLLA und SCHMID, 1990). Bei Dinoprost und gelegentlich bei Luprostiol wurden Nebenwirkungen wie Erhöhung der Atemfrequenz, vermehrte Salivation, gesteigerter Kotabsatz und Unterbruch der Futteraufnahme registriert.

Neuere Studien beschäftigten sich mit den Auswirkungen von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  und mehreren seiner Analoga auf die Uterusmotorik im Diöstrus in vivo (HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al. 1999; HIRSBRUNNER et al. 2003a). Sie verglichen die Wirkung von intramuskulär appliziertem Dinoprost, dl-Cloprostenol und d-Cloprostenol, wobei das natürliche Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (Dinoprost) rechtsdrehend (d) ist (HIRSBRUNNER et al., 1998). Bezüglich Basisdruck und Kontraktionsfrequenz konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei der Fläche unter der Kurve und der mittleren Amplitude hingegen zeigten alle Substanzen einen signifikanten Druckanstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies und der Aktivitätsanstieg nach der Gabe von d-Cloprostenol (HIRSBRUNNER et al., 1999) und dl-Cloprostenol in einer weiteren Studie (HIRSBRUNNER et al., 2003a) widersprachen den vorgehend erwähnten Studien (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b; STOLLA und SCHMID, 1990), die keine Druckanstiege für Cloprostenol verzeichnen konnten. Bei KÜNDIG et al. (1990) bewirkte Cloprostenol intramuskulär wie auch intravenös nur eine äusserst geringe Steigerung der Uterusaktivität. Als Nebenwirkung nach der intramuskulären Applikation trat bei HIRSBRUNNER et al. (1998) nach der intramuskulären Applikation von Dinoprost, dl-Cloprostenol und d-Cloprostenol das Laufenlassen von Milch auf (HIRSBRUNNER et al., 1998). Im

Frühpuerperium bewirkte Dinoprost nur nach intravenöser, nicht aber nach intramuskulärer Applikation eine deutliche Anregung der Uterusmotilität (KÜNDIG et al., 1990b). Ähnlich wie nach der intravenösen Gabe von Dinoprost bei STOLLA und SCHMID (1990) traten Unruhe, Atemnot, häufiger Kotabsatz, verstärkte Salivation und Milcheinschuss auf.

## **5 Material und Methodik**

### **5.1 Material**

#### **5.1.1 Probandengut**

Als Probandinnen dienten sechs Kühe der Rasse Schweizer Braunvieh, die als Milchkühe auf dem fakultätseigenen Betrieb Stigenhof in Oberembrach gehalten werden (Tab. 1). Für den Versuchszeitraum wurden die Tiere im Tierspital Zürich eingestallt. Beim Eintritt wurde anhand einer Allgemeinuntersuchung und einer speziellen Untersuchung des Geschlechtsapparates sichergestellt, dass die Probandinnen klinisch gesund und für den Versuch geeignet waren. Des Weiteren wurden, um möglichst vergleichbare anatomische Verhältnisse zu haben, nur multipare Tiere verwendet.

Tab. 1: Probanden.

Messungsnummer	Kuh	Rasse	Alter in Jahren
01xx	Ulla	Braunvieh	16
02xx	Vroni	Braunvieh	10
03xx	Tiziana	Braunvieh	11
04xx	Reseda	Braunvieh	14
05xx	Baileys	Braunvieh	5
06xx	Nadia	Braunvieh	13

#### **5.1.2 Technische Ausrüstung**

##### **5.1.2.1 Ultraschalluntersuchungen**

Die Ultraschalluntersuchungen erfolgten mit dem Ultraschallgerät „Aquila“ (Pie Medical, Maastricht, Niederlande). Es wurde ein 6.0/8.0 MHz-Linearschallkopf verwendet, dessen Eindringtiefe mit 6.0 MHz 10 cm und mit 8.0 MHz 5 cm betrug. Standardmässig wurde die Untersuchung mit 8.0 MHz durchgeführt. Die

Vermessung der Follikel und Gelbkörper auf den Ovarien wurde direkt auf dem Bildschirm mit der Messeinrichtung des Ultraschallgerätes vorgenommen.

#### **5.1.2.2 Uterusdruckmessungen**

Für die Uterusdruckmessungen wurde das Messgerät „Ellipse“ (Andromeda, Taufkirchen/Potzham, Deutschland) verwendet. Als zentrale Einheit diente es zum Anschluss der Messsonde, als Bedieneinheit, zur Echtzeitdarstellung der Messkurven und Weiterleitung der Daten an einen Laptop. Die Daten wurden mit der Software „AUDACT“, Andromeda-Urodynamik-Daten-Analyse-Computer-Technologie, des gleichen Herstellers in einer Datenbank abgelegt und analysiert. Bei der Sechspunkt-Druckmesssonde handelte es sich um einen speziell für die Bedürfnisse der Untersuchung angefertigten „Gastrobar“-Mikrochip-Präzisionsdruckkatheter mit Halbleiter-Drucksensoren (Raumedic, Münchberg, Deutschland; Abb. 1). Der erste Drucksensor, der als Messpunkt 1 (P1) der durchschnittlich 3.5 mm dicken Messsonde definiert wurde, war hierbei 2 cm von der Messsondenspitze gelegen. Die weiteren folgten in jeweils 5 cm Abstand, so dass sich der sechste Drucksensor (P6) 27 cm von der Messsondenspitze entfernt befand. Ab dem ersten Messpunkt war die Sonde mit einer Zentimeterskala versehen, die bis zur Sondenkupplung (Abb. 2) bei 120 cm reichte.

#### **5.1.2.3 Katheter**

Um die Messsonde durch die Zervix führen zu können, wurde ein Biopsiekatheter nach Detlef (Provet, Lyssach) durch Abschleifen der Mandrinkuppe in der Art modifiziert, dass der Mandrin zur griffwärtigen Seite herausgezogen werden konnte (Abb. 1). Am Griff wurde eine Kunststoffscheibe angebracht, die der Fixationshilfe als Anschlag diente. Die Katheterlänge betrug 48 cm. Anhand der Zentimeterskala auf der Messsonde konnte somit bei der Anbringung der



Messeinrichtung berechnet werden, wie weit die Messsonde am griffgegenseitigen Ende aus der Katheterspitze herausragte.

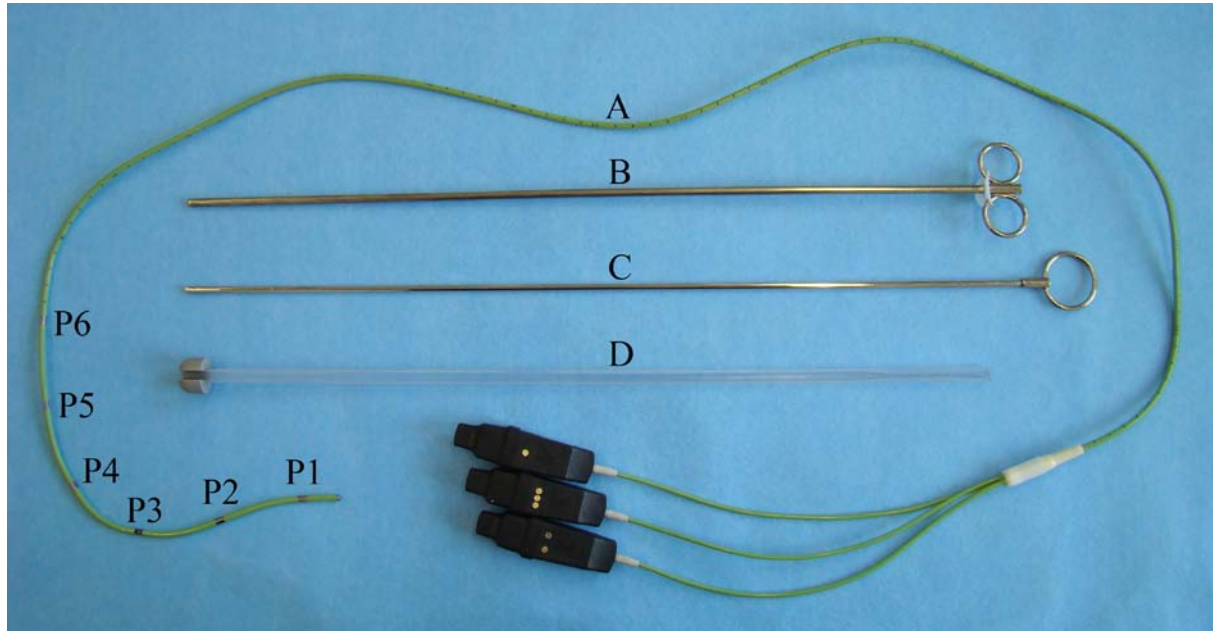


Abb. 1: Messsonde mit Messpunkten P1 – P6 (A), Katheter (B), Mandrin (C) und Fixationshilfe (D).

#### 5.1.2.4 Fixationshilfe

Des Weiteren wurde eine Fixationshilfe angefertigt. Hierfür wurde die innere Hülle eines sterilen Equivet Einmaltupfers (Kruuse, Sherburn Elmet, England) gekürzt, der Länge nach aufgefäst und an der Spitze mit einer aus PVC gedrehten, ebenfalls aufgefästen Kuppe mit 20 mm Durchmesser versehen (Abb. 1). Diese Fixationshilfe wurde auf den modifizierten Biopsiekatheter gelegt. Stand ihr Ende an der Kunststoffscheibe am Griff des Katheters an, so schloss ihre Kuppe mit dem anderen Ende des Katheters ab (Abb. 2). In dieser Anordnung lag die Kuppe während der Untersuchung der äusseren Öffnung der Zervix an, in welche sie aufgrund ihres Durchmessers nicht eindringen konnte. Durch ein Gummiband zwischen Kathetergriff und Kuh wurde die Kuppe beziehungsweise der gesamte

Aufbau leicht gegen die Zervix gedrückt und gleichsam in seiner Position vor der Zervix fixiert (Abb. 5).

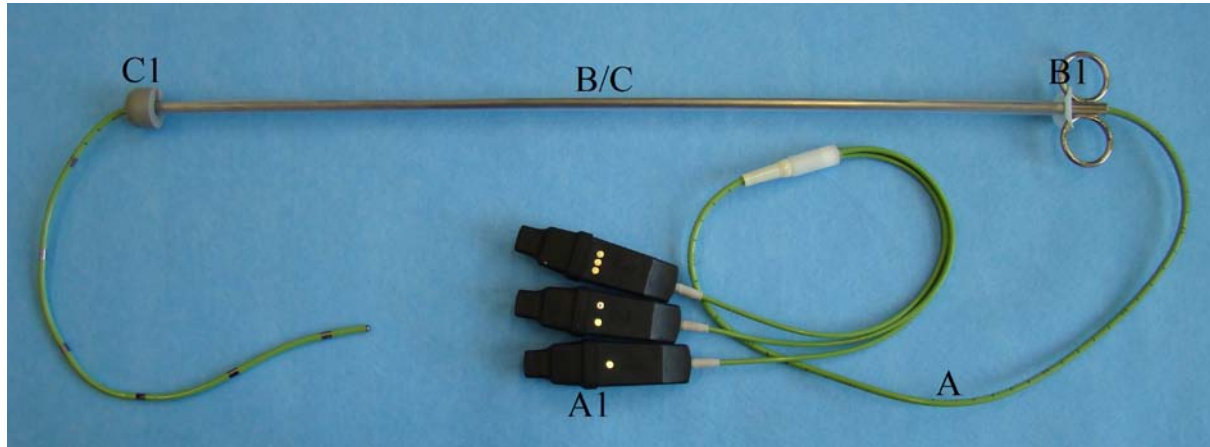


Abb. 2: Messsonde (A) mit Sondenkupplung (A1), Katheter (B) mit Kunststoffscheibe (B1) und Fixationshilfe (C) mit Kuppe (C1) in montiertem Zustand.

### 5.1.3 Medikamente

Für die Medikation wurden Carbetocin (Longacton<sup>®</sup>, Vital, Oberentfelden), Oxytocin (Physovetin<sup>®</sup>, Streuli Pharma, Uznach), Prostaglandin E<sub>2</sub> (Dinoproston, Myoton E<sub>2</sub><sup>®</sup>, Graeb, Bern) und Prostaglandin F<sub>2α</sub> (Dinoprost, Dinolytic<sup>®</sup>, Pfizer, Zürich) verwendet. Die Dosierung pro Tier betrug für Oxytocin 30 I.E. (3 ml), für Carbetocin 0.35 mg (5 ml), für Prostaglandin F<sub>2α</sub> 25 mg (5 ml) sowie für Prostaglandin E<sub>2</sub> 2.5 mg (2 ml) und entsprach damit den Dosierungsempfehlungen der Hersteller.

Die Wirkstoffe Carbetocin, Oxytocin und Prostaglandin F<sub>2α</sub> wurden intramuskulär in den Musculus triceps brachii injiziert. Prostaglandin E<sub>2</sub> hingegen war nur für die intravenöse Applikation zugelassen und wurde dementsprechend in eine Vena jugularis verabreicht.

## **5.2 Methodik**

### **5.2.1 Bestimmung und Einteilung des Zyklusstandes**

Vom Tag des Eintritts in die Klinik an wurden die Ovarien der Probandinnen so lange täglich transrektal manuell und sonographisch untersucht, bis eine Ovulation verzeichnet werden konnte. Der Tag, an dem der Follikel in der sonographischen Untersuchung nicht mehr vorgefunden wurde, wurde als Tag 0 festgelegt. Vor jedem einzelnen Versuch wurde ebenfalls eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt, um den Zyklusstand zu verifizieren.

Kriterien für die Bestimmung bzw. Einteilung des Zyklusstandes waren das Vorhandensein von Gelbkörpern, dominanten Follikeln sowie der Plasmaprogesteron Gehalt. Die Durchmesser der Funktionsgebilde wurden anhand des Mittelwerts ihrer beiden längsten Ausdehnungen, die im rechten Winkel aufeinander standen, bestimmt. Voraussetzung für die Einstufung in den Diöstrus waren ein Gelbkörper mit einem Durchmesser von mindestens 23 mm (BICALHO et al., 2008) sowie ein Plasmaprogesteron Gehalt grösser 1 ng/ml (BOSTEDT, 2005). Soweit möglich wurden die Messungen im Diöstrus an den Tagen 10 und 12 durchgeführt. Im Zuge der zweiten Messung am Tag 12 wurde den Kühen 25 mg Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  verabreicht.

Eine Einstufung in den Östrus erfolgte, wenn zu verzeichnende Gelbkörper einen Durchmesser von weniger als 23 mm hatten, ein Follikel mit einem Durchmesser von mindestens 12 mm vorhanden war und der Plasmaprogesteron Gehalt unter 1 ng/ml lag. Soweit möglich wurden die Messungen an den Tagen 14 und 15 nach der ersten Ovulation und damit 2 und 3 Tage nach der Gabe von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  durchgeführt.

### **5.2.2 Untersuchungsschema**

An den sechs Probandinnen wurden je acht Messungen durchgeführt. Hierbei wurden an jeder Probandin neben der physiologischen Uterusaktivität die Auswirkungen der vier verschiedenen Medikamente jeweils einmal im Östrus als auch einmal im Diöstrus gemessen. Laut Untersuchungsplan sollten an Tag 10 und Tag 12 nach der Ovulation die Diöstrusmessungen stattfinden: an Tag 10 mit Oxytocin oder seinem Derivat und an Tag 12 mit einem Prostaglandinpräparat. Der luteolytische Effekt des Prostaglandinpräparates sollte ausserdem den Zyklus der Probandinnen insoweit beeinflussen, dass die Östrusmessungen, an Tag 14 mit Oxytocin oder seinem Derivat und an Tag 15 mit einem Prostaglandinpräparat, durchgeführt werden konnten. Letztendlich ausschlaggebend für den Zeitpunkt der Messung war aber in allen Fällen, dass der Zyklusstand den in 5.2.1 genannten Anforderungen entsprach (Tab. 3).

### **5.2.3 Dokumentation**

Für jede einzelne Untersuchung wurde ein Messprotokoll ausgefüllt, in das Angaben zum Tier, Zeitpunkt, Wirkstoff des verabreichten Medikaments und Daten zum Zyklusstand eingetragen wurden (Abb. 3). Herz- und Atemfrequenz sowie eventuelle Nebenwirkungen wurden vor dem Versuch, nach der Messung von 10 Minuten physiologischer Motilität sowie 5, 30, 60 und 120 Minuten nach Gabe des Medikaments registriert. Ausserdem wurden Messartefakte festgehalten, also Auswirkungen auf die Drucksensoren, die nicht von einer Veränderung des Tonus der Uterusmuskulatur herrührten. In den häufigsten Fällen handelte es sich dabei um Harn- oder Kotabsatz, Husten, Muhen sowie das Herauspressen von Luft aus der Vagina.

<b>Messprotokoll</b>	<b>Tier:</b>		<b>Datum:</b>	
	<b>Zyklusstand:</b>		<b>Wirkstoff:</b>	
<b>Allgemein</b>				
Diöstrus:	C.I. $\geq$ 23mm			Progest $>$ 1ng/ml
Östrus:	C.I. $<$ 23mm	Foll. $\geq$ 12mm	keine Ovulation	Progest $<$ 1ng/ml
Oxytocin:	30IU	Physovetin	3ml i.m.	
Carbetocin:	0.35mg	Longacton	5ml i.m.	
PGF2 $\alpha$ :	25mg	Dinolytic	5ml i.m.	
PGE2:	2.5mg	Myoton E2	2ml i.v.	
<b>Zyklus</b>				
Tag				
Plasmaprogesteron				
Funktionsgebilde	li.:		re.:	
<b>Nebenwirkungen</b>				
	HF	AF	Sonstiges	
Vor Versuch				
10. Min phys. Motil.				
5. Min n. Gabe				
30. Min n. Gabe				
60. Min n. Gabe				
120. Min n. Gabe				
<b>Artefakte</b>				
1			16	
2			17	
3			18	
4			19	
5			20	
6			21	
7			22	
8			23	
9			24	
10			25	
11			26	
12			27	
13			28	
14			29	
15			30	

Abb. 3: Messprotokoll

Für jedes Tier wurde eine Versuchsübersicht angelegt (Abb. 4), in der das Datum, die Grösse der Funktionsgebilde, Besonderheiten und der Plasmaprogesteongehalt zu den einzelnen Versuchszeitpunkten vermerkt wurden.

Versuchsübersicht						
Datum	Tag	Zyklus/Gabe	Follikel mm	C. l. mm	Pl-progest.	Kommentar
	0	Ovulation				
	...					
	10					
	12					
	14					
	15					
	0	Ovulation				
	...					
	10					
	12					
	14					
	15					

Abb. 4: Versuchsübersicht

## 5.2.4 Messung

### 5.2.4.1 Voruntersuchung der Tiere für die Messung

Vor jeder Messung wurde der Geschlechtsapparat der Tiere rektal manuell und sonographisch untersucht. Hierbei wurde anhand der Befunde der Ovarien das Zyklusstadium verifiziert. Ausserdem wurde auf pathologische Veränderungen, speziell des Uterus, geachtet. Entsprachen die Befunde dem Zyklusstadium und waren keine pathologischen Veränderungen festzustellen, so konnte das Tier für die Messung vorbereitet werden.

#### **5.2.4.2 Vorbereitung der Messtechnik**

Die Messsonde, der Katheter und die Fixationshilfe wurden vor jeder Messung entsprechend der Gebrauchsanweisung der Messsonde für 15 Minuten in einer 6 %igen Lösung von Gigasept FF (Bersteinsäuredialdehyd, Schülke & Mayr, Norderstedt, Deutschland) desinfiziert. Danach erfolgte die Spülung der desinfizierten Instrumente zur Entfernung des Desinfektionsmittels mit einer sterilen Spüllösung (NaCl 0.9% Fresenius, Fresenius Kabi, Stans). Anschliessend wurde die Messsonde an das „Ellipse“-Messgerät angeschlossen. Zuletzt wurde die einwandfreie Funktion der Geräte und der Datenverbindung in einem kurzen Testlauf ohne Probandin überprüft.

#### **5.2.4.3 Vorbereitung des Tieres für die Messung**

Die Kuh wurde in einem Untersuchungsraum der Klinik in ein 1 m mal 2.10 m grosses Gestänge geführt und über das Kopfhalter locker angebunden. Auf Brusthöhe wurden dem Tier während des ganzen Versuchs Wasser und Heu zur freien Aufnahme angeboten. Die Anogenitalregion der Kuh wurde zweimal mit einer antiseptischen Chlorhexidin-Lösung (Hibiscrub, Globopharm, Küssnacht) gereinigt.

#### **5.2.4.4 Anbringung der Messtechnik**

Zuerst wurde der Katheter mit Mandrin vaginal eingeführt. Mit der freien Hand wurde die Zervix transrektal gegriffen und der Katheter durch die Zervix in den Uterus vorgeschoben. Danach wurde von einer Hilfsperson der Mandrin entfernt, die Messsonde auf null kalibriert und anschliessend mindestens 80 cm durch den Katheter in den Uterus vorgeschoben. Die im Rektum befindliche Hand kontrollierte und assistierte dabei, um einen möglichst reibungslosen Vorschub der

Messsonde bis in eine Uterushornspitze zu gewährleisten. Hierbei wurde in jeder Messung das gleiche Uterushorn verwendet. Dieses wurde in der ersten Messung anhand dessen gewählt, ob es grösser oder gegebenenfalls leichter zugänglich war. Anschliessend wurde die Fixationshilfe auf den Katheter fixiert und in die Vagina vorgeschoben, bis deren Kuppe an der Zervix zu liegen kam. Nun wurde der Katheter so weit aus dem Uterus zurückgezogen, bis er vollständig in der Fixationshilfe zu liegen kam (Abb. 2, 5 und 6). Zur richtigen Positionierung der Messsonde wurde diese wieder so weit aus dem Katheter herausgezogen, bis auf ihrer Skala der Wert 77 cm am griffseitigen Katheterende zu sehen war. Dadurch war gewährleistet, dass der sechste Messpunkt 4 cm vor dem griffgegenseitigen Katheterende zu liegen kam und somit zuverlässig in der Zervix positioniert war (Abb. 6). Die Lokalisation der weiter kranial gelegenen Messpunkte hing von der Grösse des Uterus ab. Die Anbringung der Messsonde in der beschriebenen Art an vier nach der Schlachtung entnommenen Uteri zeigte folgende Einteilung: P1 – P3 Uterushorn, P4 kaudales Horn / Bifurcatio uteri, P5 Uteruskörper / innerer Muttermund, P6 Zervix. Die Messsonde wurde in dieser Position mit Faserklebeband am Katheterende gegen Verschieben gesichert. Zur Fixierung der gesamten Messeinheit am Tier wurde ein Butterfly aus Faserklebeband mittels eines Einzelheftes in der Perinealregion fixiert und seine Flügel mit dem Griff des Katheters über ein Gummiband verbunden, das hierbei leicht gespannt wurde. Die Flexibilität des Gummibandes sorgte dafür, dass die Kuppe der Fixationshilfe immer mit leichtem Druck der Zervix anlag und die Position der Messsonde an der Zervix auch bei Bewegungen oder Lageveränderungen von Uterus und Vagina gleich blieb. Der freie Teil der Messsonde zwischen Katheter und Messgerät wurde über einen Infusionsständer geleitet um Zugbelastungen zu vermeiden.



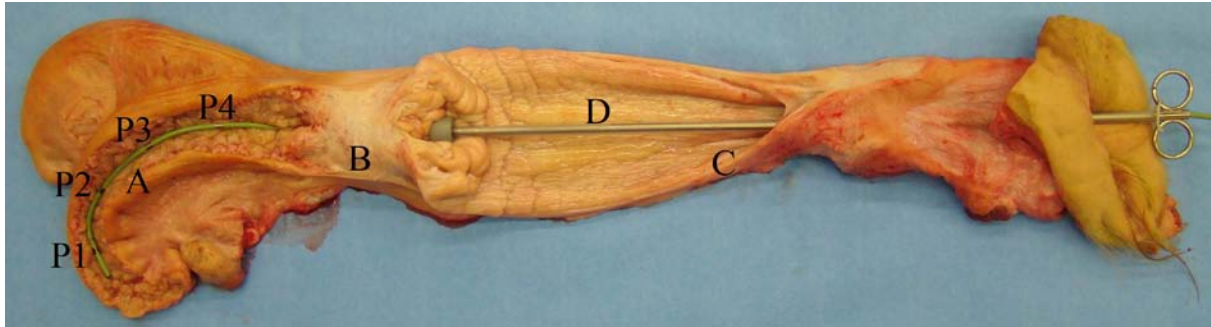


Abb. 5: Montierte Messinstrumente in teilpräpariertem Uterus und Vagina bei ungeöffneter Zervix.

(A = eröffnetes linkes Uterushorn, B = Zervix, C = teileröffnete Vagina, D = Messinstrumente, P1 – P4 = Messpunkte)

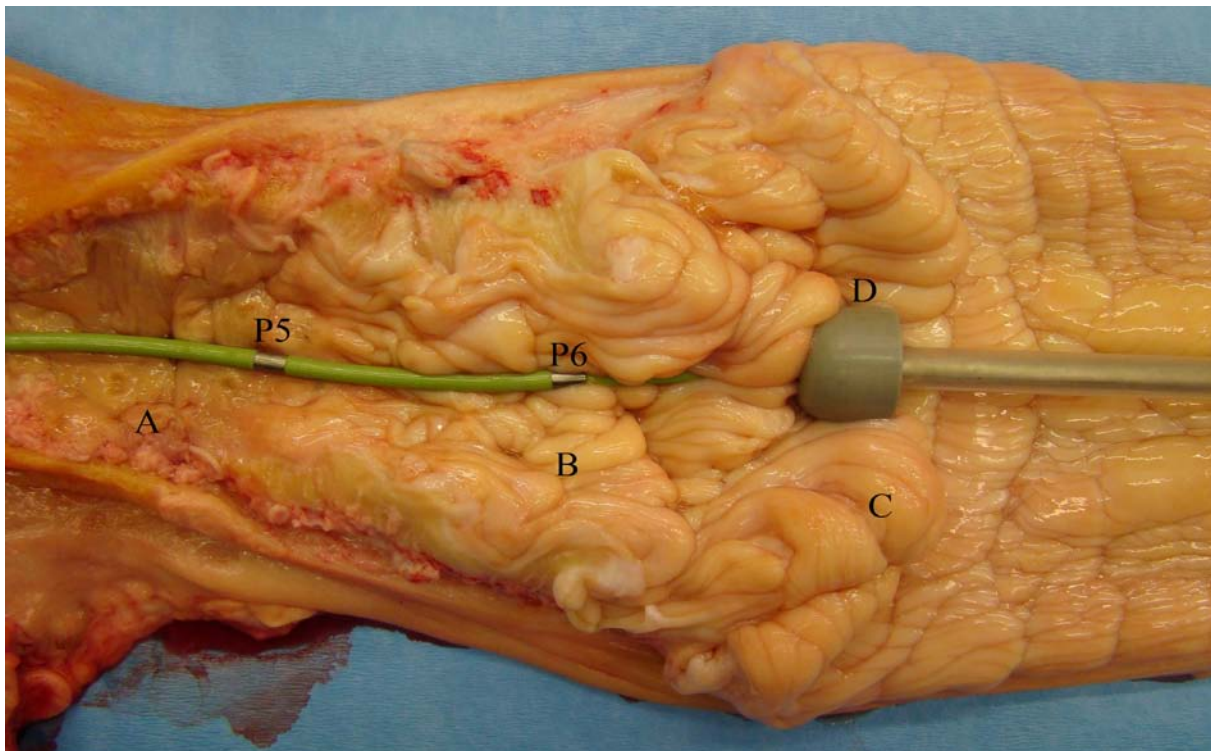


Abb. 6: Geöffnete Zervix mit Messinstrumenten. Lage der Kuppe der Fixationshilfe an der äusseren Zervixöffnung und des Messpunkts P6 in der Zervix.

(A = Uteruskörper, B = Zervix, C = äusserer Muttermund, D = Fixationshilfenkuppe, P5, P6 = Messpunkte)

#### **5.2.4.5 Ablauf der Messung**

Nachdem die Messtechnik vollständig angebracht war, wurde zunächst 10 Minuten abgewartet, um dem Tier nach den Manipulationen ausreichend Zeit zum Beruhigen vor der Messung zu geben. Im ersten Teil jeder Messung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten die physiologische Uterusmotorik aufgezeichnet. Dann wurde das vorgesehene Medikament appliziert und dies in der Messaufzeichnung vermerkt. Anschliessend wurden für weitere zwei Stunden die Druckverhältnisse registriert. Offensichtliche Artefakte während der Messaufzeichnung, also deutliche Ausschläge der Messkurven durch Husten, Muhen, Harn- oder Kotabsatz, wurden in der Aufzeichnung markiert, um sie später, bei der Weiterverarbeitung der Daten, zu bereinigen. Nachdem die Messung beendet war, wurde sie auf dem Laptop abgespeichert und die Messtechnik entfernt. Der Probandin wurde eine Blutprobe zur Progesteronbestimmung entnommen.

#### **5.2.4.6 Hormonbestimmungen**

Zur Überwachung des Zyklusverlaufs wurden Blutplasmaanalysen ausgewertet. Hierfür wurden 10 ml Blut aus einer Vena jugularis entnommen, in ein Lithium-Heparin Probenröhrchen (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) überführt und das Plasma abzentrifugiert. Dieses wurde bis zur Analyse bei -18°C tiefgefroren. Die Proben wurden am Endokrinologischen Labor der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Gross- und Kleintiere mit tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität Giessen in Deutschland mittels Radioimmunoassay auf den Gehalt an Progesteron und Estradiol 17 $\beta$  ausgewertet (KLEIN et al., 2003).

## **5.2.5 Statistik**

### **5.2.5.1 Weiterverarbeitung der Druckmessdaten**

Die Datensätze der Messungen mit jeweils 20 Druckwerten pro Messpunkt in einer Sekunde wurden zur Auswertung in eine Excel-Tabelle übertragen. Aufgrund der vorgegebenen Anordnung der Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen ( $\bar{x} \pm s$ ) aus den Werten eines Zeitraums von 60.5 Sekunden gebildet, im Folgenden als 1-Minuten-Mittelwerte bezeichnet. Somit standen für die Untersuchung der physiologischen Motorik die 1-Minuten-Mittelwerte 1 bis 29 und für die Motorik nach Medikamentengabe die 1-Minuten-Mittelwerte 31 bis 149 zur Verfügung. Die Minute 30 wurde als Zeitpunkt der Medikamentengabe nicht berücksichtigt.

Um eine abschnittsweise Untersuchung im Hinblick auf die Wirkungsdauer und zum Vergleich der Ergebnisse aus den einzelnen Uterussegmenten (P1 bis P6) durchführen zu können, wurden des Weiteren aus den Mittelwerten acht Zeitabschnitte von je 15 Minuten gebildet. Diese wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt und folgendermassen eingeteilt: Zeitabschnitt 1: Minute 15 bis 29, Zeitabschnitt 2: Minute 31 bis 45, Zeitabschnitt 3: Minute 46 bis 60, Zeitabschnitt 4: Minute 61 bis 75, Zeitabschnitt 5: Minute 76 bis 90, Zeitabschnitt 6: Minute 91 bis 105, Zeitabschnitt 7: Minute 106 bis 120 und Zeitabschnitt 8: Minute 121 bis 135. Für messpunktspezifische Untersuchungen wurden die Mittelwerte der Drücke an den einzelnen Messpunkten genutzt. Für nicht messpunktspezifische Untersuchungen wurde aus den Werten der sechs Messpunkte ein Mittelwert gebildet.

### **5.2.5.2 Bearbeitung von Artefakten und fehlende Messzeiträume**

In der Messaufzeichnung markierte Artefakte wurden mit Hilfe der Audact Software zeitlich eingegrenzt. Diese Zeiträume wurden anschliessend, in den

bereits in Excel übertragenen Tabellen, gelöscht. Die 1-Minuten-Mittelwerte wurden dann anhand der in ihrem Zeitraum verbliebenen Daten ermittelt. Bei länger anhaltenden Artefakten konnten für die betroffenen 1-Minuten-Mittelwerte keine Daten eruiert werden. Durch vorübergehende oder dauerhafte Positionsverluste der Messsonde entstanden ebenfalls Zeiträume, in denen keine Werte ermittelt werden konnten (Tab. 2).

Tab. 2: Fehlende 1-Minuten-Mittelwerte.

<b>Zyklus- stadium</b>	<b>Medikament</b>	<b>Tier</b>	<b>Messung</b>	<b>Fehlende 1-Minuten-Mittelwerte</b>
Östrus	Oxytocin	Vroni	0207	050 - 149
Östrus	Oxytocin	Nadia	0607	033 - 051
Östrus	Prostaglandin F <sub>2α</sub>	Reseda	0408	064 - 074
Östrus	Prostaglandin F <sub>2α</sub>	Baileys	0508	113 - 149
Diöstrus	Carbetocin	Baileys	0505	084 - 149
Diöstrus	Oxytocin	Ulla	0101	001 - 015
Diöstrus	Oxytocin	Tiziana	0301	087 - 101
Diöstrus	Oxytocin	Baileys	0501	080 - 149
Diöstrus	Prostaglandin F <sub>2α</sub>	Ulla	0104	001 - 014

### 5.2.5.3 Auswertungen der Verläufe

Die Auswertungen der Verläufe anhand der 1-Minuten-Mittelwerte erfolgten mit dem Statistikprogramm Stata 10 (Stata, Texas, USA). Mittels eines „general linear model“ (GLM) wurden folgende Berechnungen durchgeführt:

- Vergleich aller Verläufe in Abhängigkeit der Parameter Kuh, Zyklusstadium, Medikament, Messpunkt für die Zeiträume vor und nach Medikamentengabe.
- Vergleich aller Verläufe über die Zeit für die Zeiträume vor und nach Medikamentengabe, differenziert nach Östrus und Diöstrus.
- Vergleich der Verläufe zweier Messpunkte gegeneinander vor der Medikamentengabe.

- Vergleich der Verläufe zweier Medikamente gegeneinander nach Medikamentengabe.

- Vergleich der Verläufe in Abhängigkeit der einzelnen Medikamente.

Die Signifikanzschwelle wurde bei  $P\text{-Wert} \leq 0.05$  festgelegt.

#### **5.2.5.4 Auswertungen der übrigen Druckmesswerte**

Die Auswertungen der Druckmittelwerte der acht Zeitabschnitte wurden mit dem Statistikprogramm StatView Version 5.0 (SAS Institute, Cary, USA) durchgeführt:

- Vergleich der einzelnen Zeitabschnitte einer Medikamentengruppe für jeden Zyklusstand einzeln und beide Zyklusstände gemeinsam mittels t-Test für gepaarte Proben (95% Vertrauensintervall).

- Vergleich der Druckmittelwerte der beiden Zyklusstände in jedem Zeitabschnitt für jedes Medikament einzeln und alle Medikamente gemeinsam mittels t-Test für ungepaarte Proben (95% Vertrauensintervall).

- Vergleich der Druckmittelwerte in Abhängigkeit der einzelnen Medikamente in jedem Zeitabschnitt für jeden Zyklusstand einzeln und beide Zyklusstände gemeinsam mittels t-Test für ungepaarte Proben (95% Vertrauensintervall).

- Vergleich der Druckmittelwerte an den einzelnen Messpunkten in jedem Zeitabschnitt für alle Medikamente zusammen und beide Zyklusstände mittels t-Test für ungepaarte Proben (95% Vertrauensintervall).

- Vergleich der Druckmittelwerte an den einzelnen Messpunkten in Zeitabschnitt 1 gegenüber 3 für jedes Medikament einzeln und alle Medikamente gemeinsam in beiden Zyklusständen mittels t-Test für ungepaarte Proben (95% Vertrauensintervall).

Die Signifikanzschwelle wurde bei  $P\text{-Wert} \leq 0.05$  festgelegt.

#### **5.2.5.5 Erhebung und Auswertung der Kontraktionswellenfrequenz**

Zur Bestimmung der Frequenz von sich fortpflanzenden Kontraktionswellen des Uterus mussten diese entsprechend definiert werden, da nicht jeder Druckanstieg und sein folgender –abfall eine sich ausbreitende Kontraktionswelle darstellten. Voraussetzung für eine Kontraktionswelle in der vorliegenden Studie war, dass die Amplitude der Druckänderung mindestens 15 mm Hg betrug und die Welle zwischen zwei Tälern lag, die dem Basisdruck in ihrem Abschnitt entsprachen. Dabei musste die Dauer des Druckanstieges mindestens 30 Sekunden betragen. Die Einteilung von 15 mm Hg für Druckwellen wurde gewählt, da diese so bei der manuellen Auswertung gut erkannt und von kleinen unregelmässigen Druckschwankungen differenziert werden konnten. Es wurde die Wellenanzahl in den Zeitabschnitten 1, 2, 3 und 6 gezählt, also im Zeitraum 15 Minuten vor der Medikamentengabe und in den Minuten 1 bis 15, 16 bis 30 und 61 bis 75 danach. Die Auswertungen zur Druckwellenfrequenz wurden mit dem Statistikprogramm StatView 5.0 durchgeführt, im Einzelnen waren dies:

- Vergleich der physiologischen Druckwellenfrequenz von Östrus und Diöstrus mittels t-Test für ungepaarte Proben (95% Vertrauensintervall).
- Vergleich der Druckwellenfrequenz des Zeitabschnitts 1 gegenüber den Zeitabschnitten 2, 3 sowie 6 für jedes einzelne Medikament mittels t-Test für gepaarte Proben (95% Vertrauensintervall).

Die Signifikanzschwelle wurde bei  $P\text{-Wert} \leq 0.05$  festgelegt.

#### **5.2.5.6 Erhebung und Auswertung der Kontraktionswellenrichtung**

Es wurden zwei Auswertungsansätze entwickelt und angewandt, um die Richtung der Kontraktionswellen vor und nach der Medikamentengabe auszuwerten. Auswertungsansatz 1 nutzte die Möglichkeit, die Verlaufsrichtung anhand von mindestens vier benachbarten Messpunkten sicher bestimmen zu können.

Auswertungsansatz 2 orientierte sich an früheren Studien, die anhand von nur zwei Messpunkten eine Richtung bestimmten (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; ZEROBIN und SPÖRRI, 1972). Ausgewertet wurde jeweils das 15-Minuten-Intervall vor und nach der Medikamentengabe.

Auswertungsansatz 1:

Die Richtung wurde dadurch festgelegt, dass die Welle an mindestens vier benachbarten Messpunkten in auf- oder absteigender Reihenfolge beziehungsweise Richtung vorbeiläuft. In 15 Minuten mussten mindestens drei Wellen auswertbar sein, damit eine Richtung bestimmt werden konnte.

Auswertungsansatz 2:

Die Richtung wurde nur aus der Abfolge von zwei Messpunkten bestimmt. Grundsätzlich wurden die Messpunkte 1 und 6 verwendet, ersatzweise auch die Messpunkte 2 oder 5, wenn erstere nicht auswertbar waren. In 15 Minuten müssen mindestens vier Wellen auswertbar sein.

Die Ergebnisse wurden deskriptiv dargestellt.

### **5.2.6 Tierversuchsbewilligung**

Für die Untersuchung lag eine Tierversuchsbewilligung (04/2007) des kantonalen Veterinäramts Zürich vor.

## **6 Ergebnisse**

### **6.1 Klinische Untersuchung**

Während der Untersuchungen waren weder Kolik noch andere Symptome festzustellen, die auf eine Beeinträchtigung der Tiere durch die Messapparaturen hätten schliessen lassen können. Bei der Anbringung dieser sowie bei der Medikamentenapplikation kam es teilweise zu Abwehrreaktionen der Tiere, welche sich aber innerhalb der Gewöhnungsphase legten, ebenso wie ein in einigen Fällen nach Anbringung der Sonde auftretender Pressreiz. Bei manchen Messungen konnte fünf Minuten nach der Medikamentenapplikation ein leichtgradiger Anstieg der Herz- und Atemfrequenz verzeichnet werden. Zudem konnte bei drei der sechs Probandinnen das vereinzelte Laufenlassen von Milch nach Oxytoxin- und Carbetocingabe beobachtet werden.

### **6.2 Hormonbestimmungen**

Die Ergebnisse der Progesteronbestimmungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Gemäss des in 5.2.1 definierten Grenzwertes der Plasmaprogesteronkonzentration von weniger als 1 ng / ml für den Östrus und mehr als 1 ng / ml für den Diöstrus entsprachen die Ergebnisse mit einer Ausnahme den Befunden der klinischen und sonographischen Untersuchungsbefunden. Bei der Ausnahme handelte es sich um die Messung bei der Kuh Ulla im Östrus unter Oxytocin mit einem Wert von 4.99 ng / ml. Die Nachmessung bestätigte mit 4.29 ng / ml einen Wert über 1 ng / ml, obwohl die Befunde in der sonographischen Untersuchung ein Gelbkörper mit 22 mm Durchmesser sowie ein dominanter Follikel dargestellt wurde, der am Tag nach der Messung ovulierte. Die Blutproben bei den Messungen der Kuh Vroni im Diöstrus unter Oxytocin und Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  wurden nicht entnommen.



Tab. 3: Ergebnisse der Blutuntersuchungen auf Estradiol 17 $\beta$  und Progesteron.

Messung	Tier	Datum	Zyklus	Medikament	Estradiol 17 $\beta$		Progesteron	
					pg/ml	pmol/l	ng/ml	nmol/l
0101	Ulla	12.06.2007	Diöstrus	Oxytocin	6.0	22.0	4.41	14.03
0102	Ulla	18.06.2007	Östrus	Oxytocin	4.4	16.1	4.99	15.87
0103	Ulla	29.06.2007	Diöstrus	Carbetocin	1.6	5.9	5.83	18.54
0104	Ulla	01.07.2007	Diöstrus	PGF2 $\alpha$	5.2	19.1	5.30	16.85
0105	Ulla	13.08.2007	Diöstrus	PGE	6.0	22.0	4.78	15.18
0106	Ulla	16.08.2007	Östrus	Carbetocin	13.2	48.4	0.25	0.79
0107	Ulla	17.08.2007	Östrus	PGE	11.6	42.6	0.19	0.59
0108	Ulla	09.09.2007	Östrus	PGF2 $\alpha$	5.2	19.1	0.36	1.16
0201	Vroni	25.08.2007	Diöstrus	Oxytocin				
0202	Vroni	27.08.2007	Diöstrus	PGF2 $\alpha$				
0203	Vroni	29.08.2007	Östrus	Carbetocin	7.2	26.4	0.16	0.50
0204	Vroni	30.08.2007	Östrus	PGE	4.4	16.1	< 0,10	< 0,32
0205	Vroni	12.09.2007	Diöstrus	Carbetocin	4.8	17.6	5.83	18.52
0206	Vroni	14.09.2007	Diöstrus	PGE	4.4	16.1	4.46	14.19
0207	Vroni	23.09.2007	Östrus	Oxytocin	7.2	26.4	< 0,10	< 0,32
0208	Vroni	24.09.2007	Östrus	PGF2 $\alpha$	8.0	29.4	< 0,10	< 0,32
0301	Tiziana	01.09.2007	Diöstrus	Oxytocin	4.4	16.1	5.88	18.69
0302	Tiziana	03.09.2007	Diöstrus	PGF2 $\alpha$	2.8	10.3	3.44	10.93
0303	Tiziana	06.09.2007	Östrus	Carbetocin	6.0	22.0	< 0,10	< 0,32
0304	Tiziana	07.09.2007	Östrus	PGE	8.0	29.4	0.12	0.37
0305	Tiziana	19.09.2007	Diöstrus	Carbetocin	3.2	11.7	3.99	12.67
0306	Tiziana	21.09.2007	Diöstrus	PGE	3.2	11.7	3.93	12.48
0307	Tiziana	25.09.2007	Östrus	Oxytocin	6.8	25.0	0.14	0.43
0308	Tiziana	26.09.2007	Östrus	PGF2 $\alpha$	8.8	32.3	0.13	0.40
0401	Reseda	27.06.2008	Diöstrus	Oxytocin	6.0	22.0	5.28	16.80
0402	Reseda	29.06.2008	Diöstrus	PGF2 $\alpha$	9.6	35.2	4.73	15.04
0403	Reseda	01.07.2008	Östrus	Carbetocin	16.0	58.7	0.11	0.36
0404	Reseda	02.07.2008	Östrus	PGE	13.2	48.4	< 0,10	< 0,32
0405	Reseda	14.07.2008	Diöstrus	Carbetocin	7.6	27.9	4.94	15.72
0406	Reseda	16.07.2008	Diöstrus	PGE	5.2	19.1	4.27	13.58
0407	Reseda	23.07.2008	Östrus	Oxytocin	17.6	64.6	0.20	0.62
0408	Reseda	24.07.2008	Östrus	PGF2 $\alpha$	19.6	71.9	< 0,10	< 0,32
0501	Baileys	21.08.2008	Diöstrus	Oxytocin	5.2	19.1	6.18	19.64
0502	Baileys	25.08.2008	Diöstrus	PGF2 $\alpha$	7.2	26.4	5.37	17.06
0503	Baileys	29.08.2008	Östrus	Carbetocin	8.0	29.4	0.25	0.81
0504	Baileys	30.08.2008	Östrus	PGE	5.2	19.1	0.12	0.39
0505	Baileys	10.09.2008	Diöstrus	Carbetocin	6.8	25.0	6.11	19.43
0506	Baileys	12.09.2008	Diöstrus	PGE	4.0	14.7	5.13	16.31
0507	Baileys	18.09.2008	Östrus	Oxytocin	4.8	17.6	0.98	3.12
0508	Baileys	19.09.2008	Östrus	PGF2 $\alpha$	13.2	48.4	0.43	1.37
0601	Nadia	24.09.2008	Diöstrus	Oxytocin	6.8	25.0	6.25	19.87
0602	Nadia	26.09.2008	Diöstrus	PGF2 $\alpha$	3.2	11.7	7.18	22.81
0603	Nadia	28.09.2008	Östrus	Carbetocin	16.8	61.7	0.58	1.84
0604	Nadia	29.09.2008	Östrus	PGE	10.0	36.7	0.33	1.04
0605	Nadia	11.10.2008	Diöstrus	Carbetocin	4.0	14.7	9.53	30.28
0606	Nadia	13.10.2008	Diöstrus	PGE	7.2	26.4	7.17	22.78
0607	Nadia	20.10.2008	Östrus	Oxytocin	8.8	32.3	0.74	2.34
0608	Nadia	21.10.2008	Östrus	PGF2 $\alpha$	13.6	49.9	0.57	1.81

### 6.3 Betrachtung der Messkurven

Die physiologische Uterusmotorik in den beiden Zyklusstadien zeigte bei subjektiver Betrachtung Unterschiede. Diese setzten sich auch nach der Medikamentenapplikation fort.

Bei 18 der 24 Messungen im Östrus waren deutlich ausgeprägte Wellen vorzufinden. Bei 12 dieser 18 Messungen waren die Druckschwankungen einer sichtbaren Regelmässigkeit und Gleichmässigkeit unterworfen (Abb. 7). Im Diöstrus waren nur vereinzelt deutlich erkennbare und abgrenzbare Wellen festzustellen, die an den nebeneinander liegenden Messpunkten nachvollzogen werden konnten. Meistens waren nur kurzfristige, im Vergleich zum Östrus geringgradige Druckschwankungen darstellbar (Abb. 8).

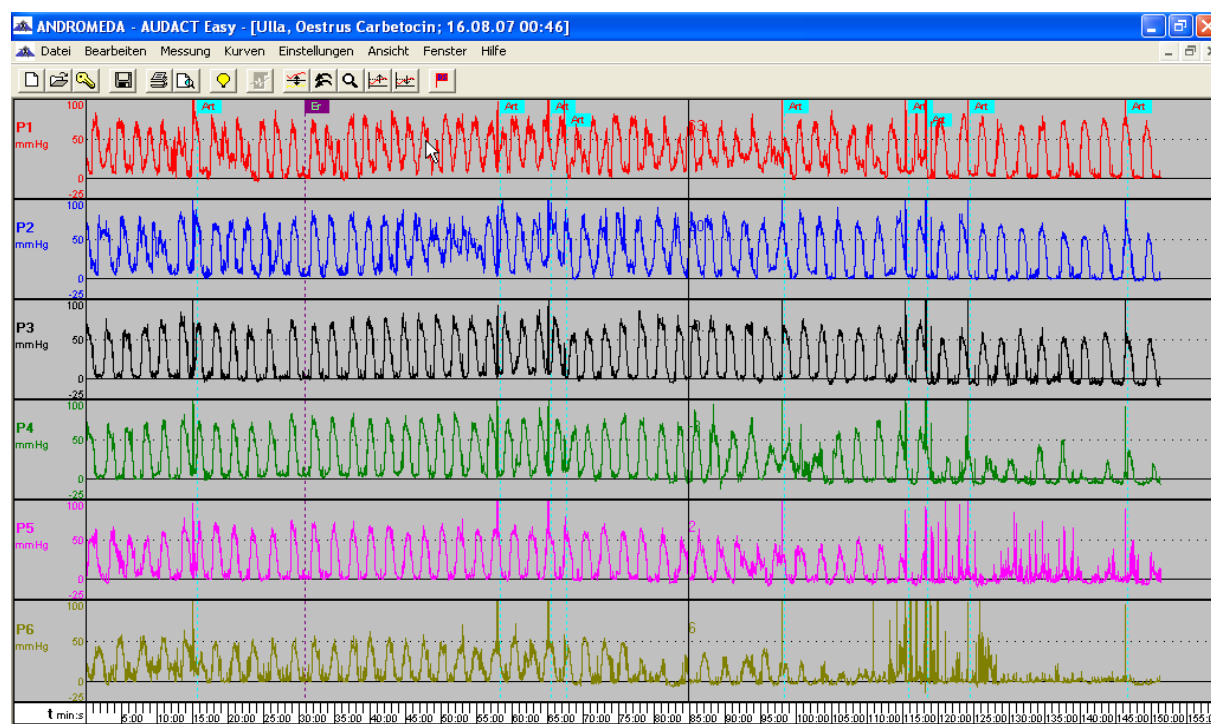


Abb. 7: Aufzeichnung im Östrus mit ausgeprägten, regelmässigen Wellen. (Messung 0106, Kuh Ulla, Östrus, Carbetocin. P1 bis P6 bezeichnen die sechs Messpunkte. Der Zeitpunkt der Medikation ist mit „Er“ markiert)

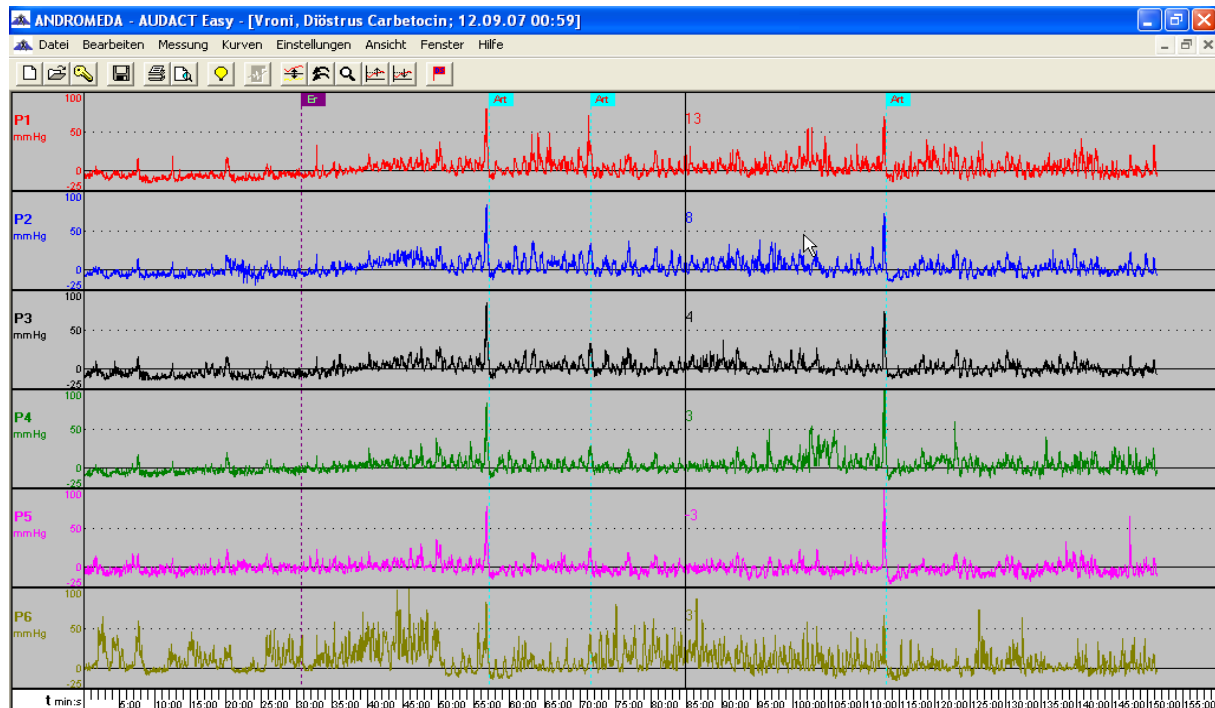


Abb. 8: Aufzeichnung im Diöstrus ohne regelmässiges Wellenmuster.

(Messung 0205, Kuh Vroni, Diöstrus, Carbetocin. P1 bis P6 bezeichnen die sechs Messpunkte. Der Zeitpunkt der Medikation ist mit „Er“ markiert)

## 6.4 Auswertung der Verläufe anhand der 1-Minuten-Mittelwerte

### 6.4.1 Verläufe der physiologischen Uterusmotorik vor Medikation

Die Verläufe der 1-Minuten-Mittelwerte vor der Medikamentengabe waren in Abhängigkeit der Parameter Zyklusstand ( $P \leq 0.001$ ), Medikament ( $P \leq 0.001$ ), Kuh ( $P \leq 0.001$ ) und Messpunkt ( $P \leq 0.01$ ) signifikant. Der Verlauf über die Zeit war im Östrus signifikant ( $P \leq 0.001$ ), im Diöstrus nicht ( $P = 1$ , Abb. 9).

Für Östrus und Diöstrus getrennt, wurden die Druckverläufe an den einzelnen Messpunkten jeweils paarweise verglichen (Tab. 4). Die Verläufe des Druckes an den sechs Messpunkten waren signifikant unterschiedlich ( $P \leq 0.05$ ). Ausnahmen waren im Östrus P1 gegen P4, P1 gegen P6, P4 gegen P6 und im Diöstrus P2 gegen P5, P2 gegen P6, P3 gegen P4 und P5 gegen P6. Der Vergleich der Verläufe

von P1 gegen P3 und P3 gegen P5 konnte in beiden Zyklusstadien nicht berechnet werden.

Tab. 4: Vergleich der Uterusdruckverläufe an jeweils zwei Messpunkten vor Medikation im Östrus und im Diöstrus.

(n. b. = nicht berechenbar, n. s. = nicht signifikant)

Östrus	P1	P2	P3	P4	P5	P6
P1		< 0.001	n. b.	n. s.	< 0.001	n. s.
P2	< 0.001		< 0.05	< 0.001	< 0.001	< 0.001
P3	n. b.	< 0.05		< 0.001	n. b.	< 0.001
P4	n. s.	< 0.001	< 0.001		< 0.001	n. s.
P5	< 0.001	< 0.001	n. b.	< 0.001		< 0.001
P6	n. s.	< 0.001	< 0.001	n. s.	< 0.001	

Diöstrus	P1	P2	P3	P4	P5	P6
P1		< 0.001	n. b.	< 0.01	< 0.01	< 0.001
P2	< 0.001		< 0.001	< 0.001	n. s.	n. s.
P3	n. b.	< 0.001		n. s.	n. b.	< 0.001
P4	< 0.01	< 0.001	n. s.		< 0.001	< 0.001
P5	< 0.01	n. s.	n. b.	< 0.001		n. s.
P6	< 0.001	n. s.	< 0.001	< 0.001	n. s.	

#### 6.4.2 Verläufe der Uterusmotorik nach Medikation

Die Verläufe der 1-Minuten-Mittelwerte nach der Medikamentengabe waren in Abhängigkeit der Parameter Zyklusstand ( $P \leq 0.001$ ), Medikament ( $P \leq 0.001$ ), Kuh ( $P \leq 0.001$ ) und Messpunkt ( $P \leq 0.01$ ) signifikant. Differenziert nach dem Zyklusstand war der Verlauf über die Zeit unabhängig vom verabreichten Medikament sowohl im Östrus ( $P \leq 0.001$ ) als auch im Diöstrus ( $P \leq 0.001$ ) signifikant (Abb. 9). Jedes Medikament bewirkte, sowohl im Östrus als auch im Diöstrus, signifikante Veränderungen über die Zeit ( $P \leq 0.001$ ). Nach Östrus und Diöstrus getrennt, wurden die Verläufe des Uterusdrucks nach Applikation der

einzelnen Medikamente jeweils miteinander verglichen. Mit Ausnahme des Uterusdruckverlaufs nach der Gabe von Oxytocin gegenüber demjenigen nach Prostaglandin E<sub>2</sub> im Diöstrus waren alle signifikant unterschiedlich (Tab. 5).

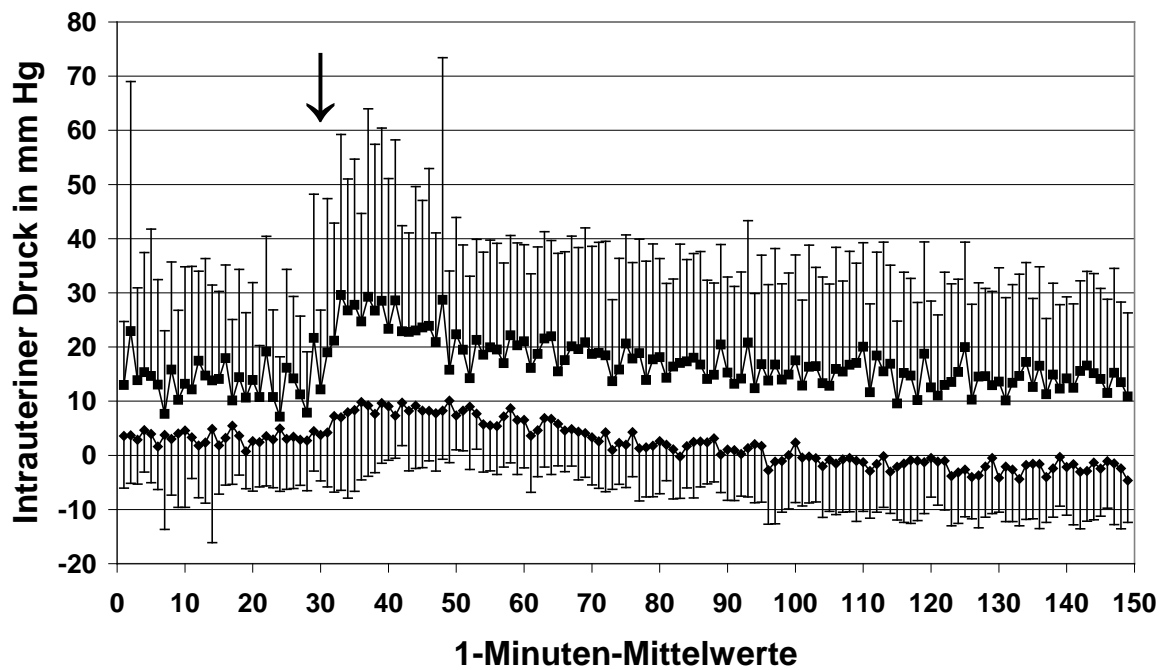


Abb. 9: Verlauf der 1-Minuten-Mittelwerte im Östrus und Diöstrus unabhängig vom applizierten Medikament.

(■ = Östrus, ♦ = Diöstrus, ↓ = Zeitpunkt der Medikation)

Tab. 5: Vergleich zweier Uterusdruckverläufe in Abhängigkeit der Medikation im Östrus und im Diöstrus.

(n. s. = nicht signifikant)

Östrus	Carbetocin	Oxytocin	Prostaglandin E <sub>2</sub>	Prostaglandin F <sub>2α</sub>
Carbetocin		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Oxytocin	< 0.001		< 0.001	< 0.01
Prostaglandin E <sub>2</sub>	< 0.001	< 0.001		< 0.001
Prostaglandin F <sub>2α</sub>	< 0.001	< 0.01	< 0.001	

Diöstrus	Carbetocin	Oxytocin	Prostaglandin E <sub>2</sub>	Prostaglandin F <sub>2α</sub>
Carbetocin		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Oxytocin	< 0.001		n. s.	< 0.001
Prostaglandin E <sub>2</sub>	< 0.001	n. s.		< 0.01
Prostaglandin F <sub>2α</sub>	< 0.001	< 0.001	< 0.01	

## 6.5 Vergleiche der Uterusdrücke in 15-minütigen Zeitabschnitten

### 6.5.1 Vergleich der mittleren Uterusdrücke im Östrus und Diöstrus

Es wurden für jeden einzelnen der acht Zeitabschnitte die Mittelwerte ohne Differenzierung nach der Medikation im Östrus und Diöstrus gegeneinander verglichen. Sowohl vor der Medikation im Zeitabschnitt 1 als auch in den folgenden Zeitabschnitten nach der Medikation waren im Östrus signifikant höhere Werte festzustellen als im Diöstrus ( $P \leq 0.001$ , Abb. 10).

Wurde der Einfluss der Zyklusphase für jedes Medikament separat betrachtet, so waren auch hier in der Follikelphase immer signifikant höhere Werte zu finden als in der Lutealphase ( $P \leq 0.001$ ; Abb. 11 bis 14).

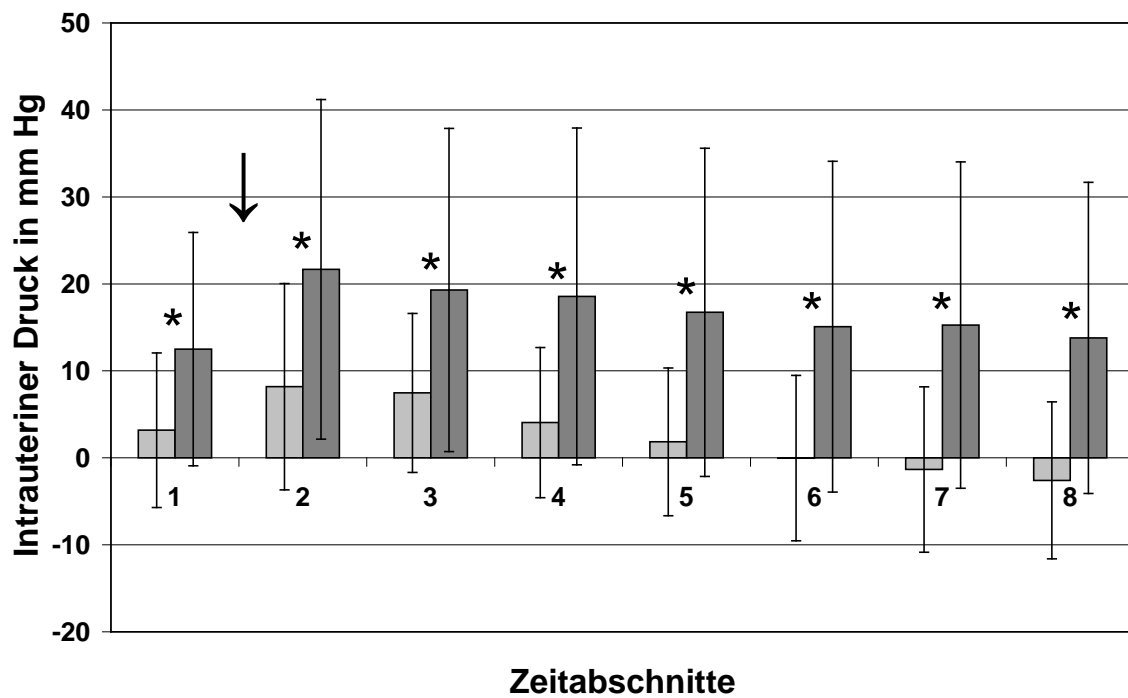


Abb. 10: Vergleich der Uterusdrücke im Östrus und Diöstrus anhand der acht Zeitabschnitte vor und nach der Medikation unabhängig vom verwendeten Medikament.

(Hellgrau = Diöstrus, dunkelgrau = Östrus, \* = Säulenpaar signifikant unterschiedlich, ↓ = Zeitpunkt der Medikation.  $P \leq 0.05$ )

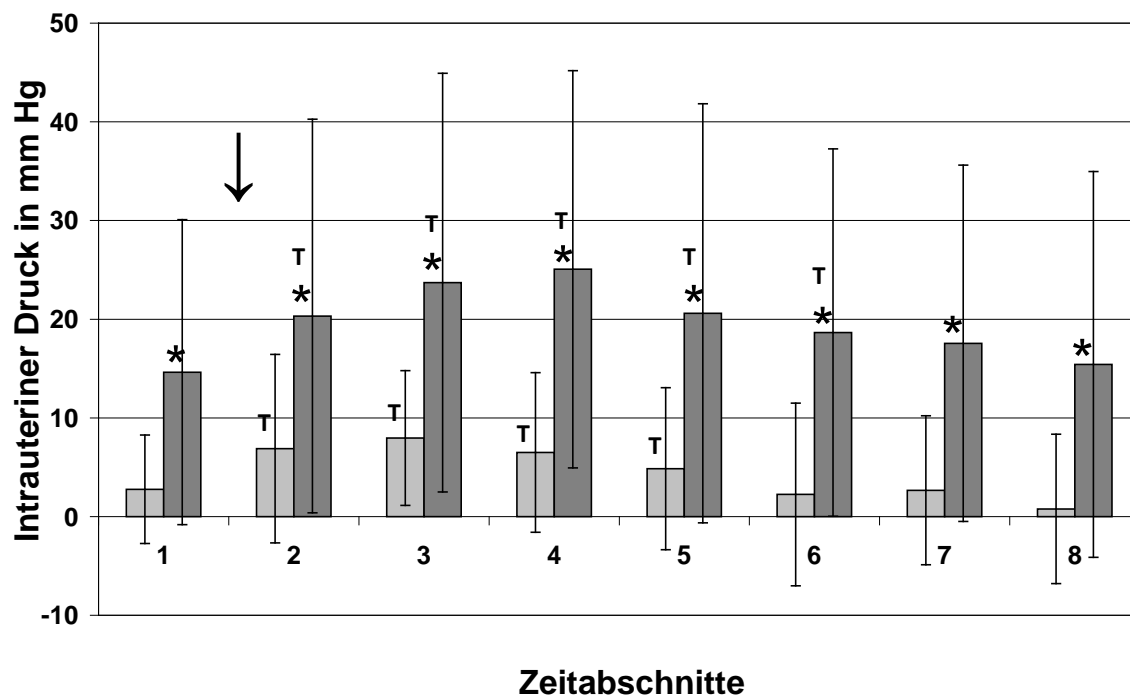


Abb. 11: Vergleich der Uterusdrücke im Östrus und Diöstrus anhand der acht Zeitabschnitte unter Anwendung von Carbetocin.

(Hellgrau = Diöstrus, dunkelgrau = Östrus, \* = Säulenpaar signifikant unterschiedlich, T = Zeitabschnitt hat einen signifikanten Druckunterschied zu Zeitabschnitt 1 im gleichen Zyklusstand, ↓ = Zeitpunkt der Medikation.  $P \leq 0.05$ )



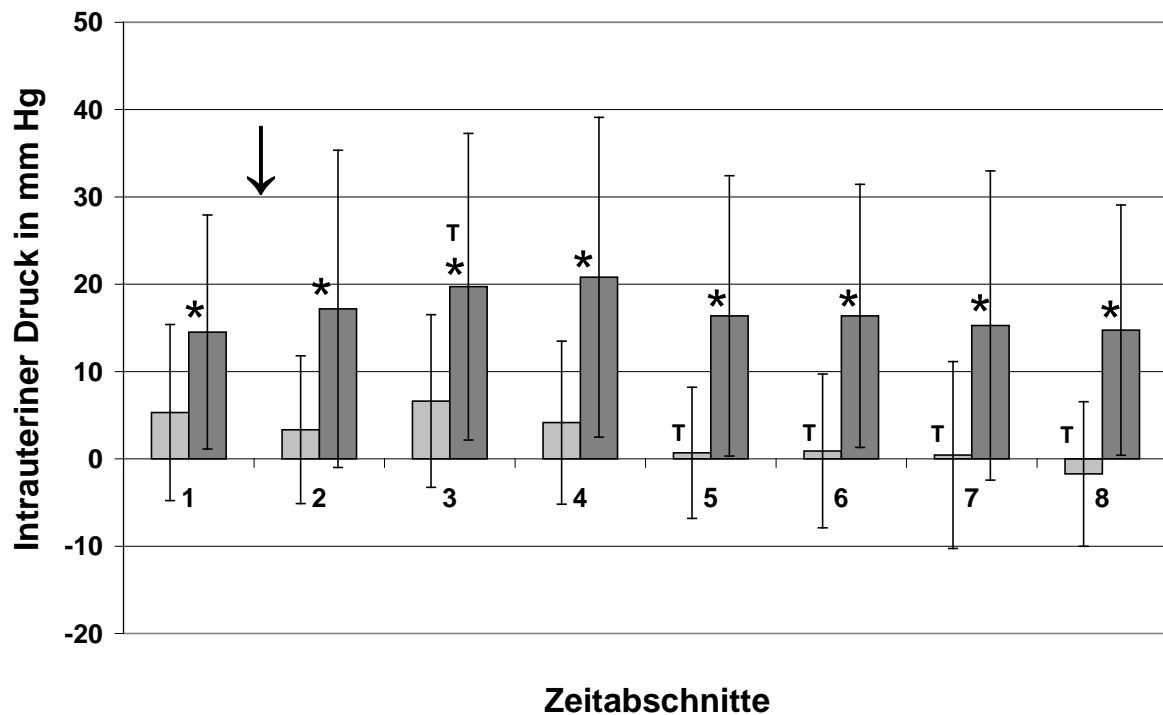


Abb. 12: Vergleich der Uterusdrücke im Östrus und Diöstrus anhand der acht Zeitabschnitte unter Anwendung von Oxytocin.

(Hellgrau = Diöstrus, dunkelgrau = Östrus, \* = Säulenpaar signifikant unterschiedlich, T = Zeitabschnitt hat einen signifikanten Druckunterschied zu Zeitabschnitt 1 im gleichen Zyklusstand, ↓ = Zeitpunkt der Medikation.  $P \leq 0.05$ )

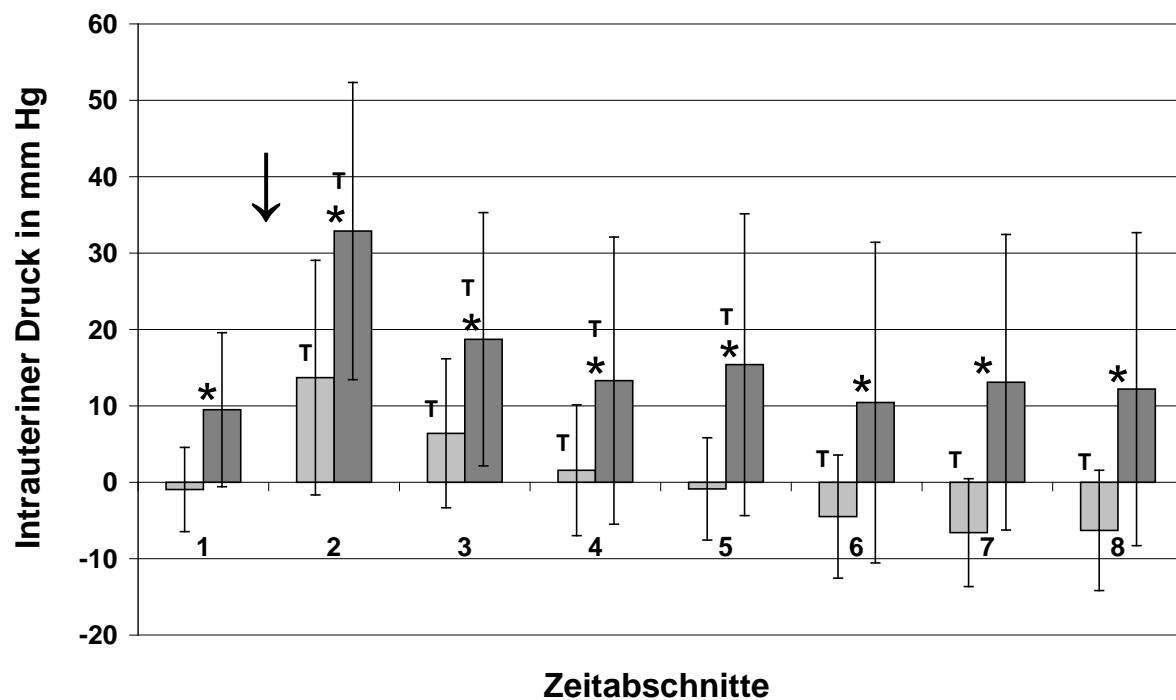


Abb. 13: Vergleich der Uterusdrücke im Östrus und Diöstrus anhand der acht Zeitabschnitte unter Anwendung von Prostaglandin E<sub>2</sub>.

(Hellgrau = Diöstrus, dunkelgrau = Östrus, \* = Säulenpaar signifikant unterschiedlich, T = Zeitabschnitt hat einen signifikanten Druckunterschied zu Zeitabschnitt 1 im gleichen Zyklusstand, ↓ = Zeitpunkt der Medikation.  $P \leq 0.05$ )

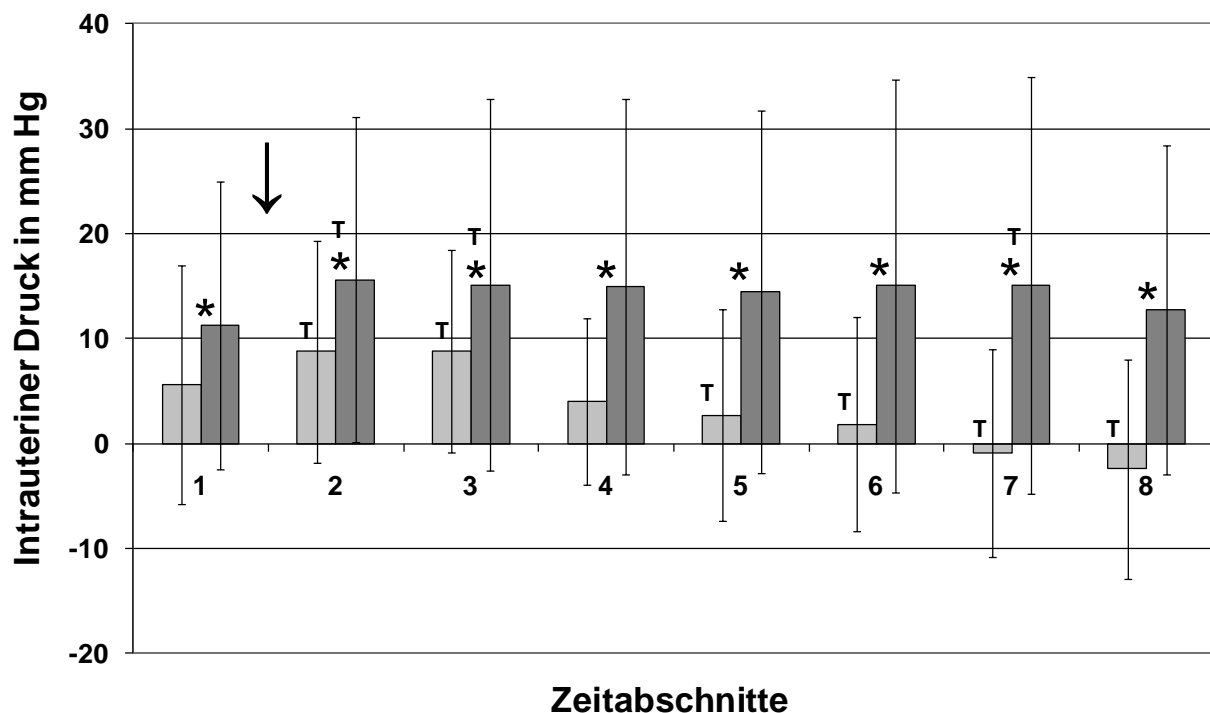


Abb. 14: Vergleich der Uterusdrücke im Östrus und Diöstrus anhand der acht Zeitabschnitte unter Anwendung von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ .

(Hellgrau = Diöstrus, dunkelgrau = Östrus, \* = Säulenpaar signifikant unterschiedlich, T = Zeitabschnitt hat einen signifikanten Druckunterschied zu Zeitabschnitt 1 im gleichen Zyklusstand, ↓ = Zeitpunkt der Medikation.  $P \leq 0.05$ )

### 6.5.2 Veränderungen des Uterusdrucks in Abhängigkeit des applizierten Medikaments

Für die Zyklusphasen Östrus, Diöstrus sowie unabhängig des Zyklusstandes wurde für jedes Medikament jeder Zeitabschnitt auf signifikante Unterschiede zu den anderen Zeitabschnitten untersucht. Bei **Carbetocin** kam es im Östrus nach einem Mittelwert von  $14.6 \pm 15.45$  mm Hg während der physiologischen Motorik im Zeitabschnitt 1 zu einem signifikanten Anstieg in den folgenden beiden Zeitabschnitten (Abb. 11, Tab. 6). Im Zeitabschnitt 4 wurde mit  $25.1 \pm 20.13$  mm Hg der Höchstwert erreicht. Im Zeitabschnitt 5 sank der Druck wieder signifikant.

Ab dem Zeitabschnitt 7 bestand kein signifikanter Druckunterschied zum Ausgangsniveau mehr. Im Diöstrus stieg der Druck signifikant von  $2.8 \pm 5.49$  mm Hg im Zeitabschnitt 1 zum Zeitabschnitt 2 und erreichte im Zeitabschnitt 3 mit  $8.0 \pm 6.83$  mm Hg seinen höchsten Wert (Abb. 11, Tab. 6). Danach fiel der Druck wieder und zeigte ab Zeitabschnitt 6 keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert.

Bei **Oxytocin** kam es im Östrus ausgehend von einem Mittelwert von  $14.5 \pm 13.39$  mm Hg vor der Medikamentengabe zu einem Anstieg, so dass sich der Zeitabschnitt 3 mit  $19.7 \pm 17.56$  mm Hg vom Zeitabschnitt 1 signifikant unterschied. Der höchste Wert wurde mit  $20.8 \pm 18.32$  mm Hg im Zeitabschnitt 4 erreicht (Abb. 12, Tab. 6). Anschliessend nahm der durchschnittliche Druck von Zeitabschnitt 4 zu 5 wieder signifikant ab. Im Diöstrus konnte nach einem durchschnittlichen Ausgangsdruck von  $5.3 \pm 10.09$  mm Hg kein signifikanter Anstieg beobachtet werden. Der höchste Wert war  $6.6 \pm 9.89$  mm Hg im Zeitabschnitt 3 (Abb. 12, Tab. 6). Vom vierten zum fünften Zeitabschnitt war ein signifikanter Druckabfall festzustellen. Im Zeitabschnitt 8 wurde mit  $-1.7 \pm 8.28$  mm Hg ein negativer Durchschnittsdruck im Uterus registriert.

Durch die Applikation von **Prostaglandin E<sub>2</sub>** kam es im Östrus nach einem mittleren Ausgangsdruck von  $9.5 \pm 10.08$  mm Hg zu einem signifikanten Anstieg zum Zeitabschnitt 2, in dem auch der höchste Wert mit  $32.9 \pm 19.45$  mm Hg festgestellt wurde (Abb. 13, Tab. 6). Obwohl der Druck in den folgenden beiden Zeitabschnitten im Vergleich zum vorherigen Abschnitt signifikant abfiel, lag er bis einschliesslich zum Zeitabschnitt 5 signifikant über dem Ausgangswert. Im Diöstrus kam es nach der Gabe von Prostaglandin E<sub>2</sub> zu einem signifikanten Anstieg vom Ausgangswert mit  $-1.0 \pm 5.51$  mm Hg auf den Höchstwert von  $13.7 \pm 15.35$  mm Hg im nächsten Zeitabschnitt (Abb. 13, Tab. 6). Bis zum Zeitabschnitt 7 erfolgte von Zeitabschnitt zu Zeitabschnitt ein signifikanter Abfall, so dass im Zeitabschnitt 5 wieder das Ausgangsniveau erreicht wurde und danach

die Werte unter selbiges abfielen. Der tiefste Mittelwert von  $-6.6 \pm 7.05$  mm Hg wurde im letzten Zeitabschnitt erreicht.

Bei **Prostaglandin F<sub>2α</sub>** wurde im Östrus ein mittlerer Ausgangsdruck von  $11.3 \pm 13.71$  mm Hg vor der Medikamentenapplikation registriert. Zum folgenden Zeitabschnitt 2 konnte ein signifikanter Anstieg auf den Höchstwert von  $15.6 \pm 15.52$  mm Hg festgestellt werden (Abb. 14, Tab. 6). Die darauf folgenden Zeitabschnitte verblieben auf minimal niedrigerem Niveau, wobei sich nur die Zeitabschnitte 3 und 7 signifikant vom Zeitabschnitt 1 unterschieden. Im Diöstrus stieg der Druck von  $5.6 \pm 11.33$  mm Hg im Zeitabschnitt 1 signifikant zum Zeitabschnitt 2 an und erreichte mit  $8.9 \pm 9.64$  mm Hg seinen höchsten Wert (Abb. 14, Tab. 6). Nach einem signifikanten Abfall von Zeitabschnitt 3 zu Zeitabschnitt 4 lag wieder das Ausgangsniveau vor. Anschliessend kam es zu einem weiteren Abfall bis zu einem Wert von  $-2.4 \pm 10.48$  mm Hg im Zeitabschnitt 8.

Tab. 6: Uterusdrücke vor und nach der Applikation der Medikamente.  
(Uterusdrücke in mm Hg. Zeitabschnitt 1: vor Medikamentengabe, Zeitabschnitte 2 - 8: nach Medikamentengabe. Hochgestellte Zahlen entsprechen den Zeitabschnitten, mit denen ein signifikanter Unterschied besteht.  $P \leq 0.05$ )

	Zeitabschnitt 1	Zeitabschnitt 2	Zeitabschnitt 3	Zeitabschnitt 4	Zeitabschnitt 5	Zeitabschnitt 6	Zeitabschnitt 7	Zeitabschnitt 8
Carbetocin	Total $8.7 \pm 13.00^{23456}$	$13.6 \pm 16.98^{134678}$	$15.8 \pm 17.59^{125678}$	$15.8 \pm 17.91^{125678}$	$13.0 \pm 18.10^{134678}$	$11.2 \pm 17.14^{123458}$	$10.8 \pm 16.06^{2345}$	$8.8 \pm 16.93^{23456}$
	Diositus $2.8 \pm 5.49^{2345}$	$6.9 \pm 9.55^{678}$	$8.0 \pm 6.83^{15678}$	$6.5 \pm 8.10^{5678}$	$4.8 \pm 8.21^{134678}$	$2.2 \pm 9.25^{2345}$	$2.7 \pm 7.55^{2345}$	$0.8 \pm 7.58^{2345}$
	Östrus $14.6 \pm 15.45^{23456}$	$20.3 \pm 19.93^{1348}$	$23.7 \pm 21.21^{12678}$	$25.1 \pm 20.13^{125678}$	$20.6 \pm 21.22^{1478}$	$18.7 \pm 18.62^{1234}$	$17.6 \pm 18.05^{345}$	$15.4 \pm 19.55^{2345}$
Oxytocin	Total $9.9 \pm 12.70^8$	$9.7 \pm 15.41^{38}$	$12.5 \pm 15.28^{25678}$	$11.7 \pm 16.37^{5678}$	$8.5 \pm 14.76^{348}$	$9.3 \pm 14.73^{348}$	$7.9 \pm 16.37^{34}$	$6.5 \pm 14.29^{123456}$
	Diositus $5.3 \pm 10.09^{5678}$	$3.3 \pm 8.47^{378}$	$6.6 \pm 9.89^{25678}$	$4.2 \pm 9.34^{578}$	$0.7 \pm 7.51^{1348}$	$0.9 \pm 8.81^{1378}$	$0.4 \pm 10.70^{123468}$	$-1.7 \pm 8.28^{1234567}$
	Östrus $14.5 \pm 13.39^3$	$17.2 \pm 18.16$	$19.7 \pm 17.56^{158}$	$20.8 \pm 18.32^{5678}$	$16.4 \pm 16.05^{34}$	$16.4 \pm 15.06^4$	$15.3 \pm 17.70^4$	$14.7 \pm 14.33^{34}$
Prostaglandin E <sub>2</sub>	Total $4.3 \pm 9.64^{234}$	$23.3 \pm 19.94^{1345678}$	$12.6 \pm 14.90^{1245678}$	$7.4 \pm 15.71^{123678}$	$7.3 \pm 16.81^{23678}$	$3.0 \pm 17.55^{2345}$	$3.3 \pm 17.56^{2345}$	$3.0 \pm 18.04^{2345}$
	Diositus $-1.0 \pm 5.51^{234678}$	$13.7 \pm 15.35^{1345678}$	$6.4 \pm 9.75^{1245678}$	$1.6 \pm 8.55^{1235678}$	$-0.9 \pm 6.69^{234678}$	$-4.5 \pm 8.05^{1234578}$	$-6.6 \pm 7.05^{123456}$	$-6.3 \pm 7.87^{123456}$
	Östrus $9.5 \pm 10.08^{2345}$	$32.9 \pm 19.45^{1345678}$	$18.7 \pm 16.58^{1245678}$	$13.3 \pm 18.80^{123}$	$15.4 \pm 19.75^{1236}$	$10.4 \pm 20.99^{235}$	$13.1 \pm 19.34^{23}$	$12.2 \pm 20.49^{23}$
Prostaglandin F <sub>2α</sub>	Total $8.5 \pm 12.87^{23}$	$12.2 \pm 13.69^{145678}$	$12.0 \pm 14.56^{145678}$	$9.1 \pm 14.55^{238}$	$8.6 \pm 15.30^{238}$	$8.5 \pm 16.94^{238}$	$6.7 \pm 17.36^{23}$	$4.5 \pm 15.08^{23456}$
	Diositus $5.6 \pm 11.35^{235678}$	$8.8 \pm 10.59^{145678}$	$8.9 \pm 9.64^{145678}$	$4.0 \pm 7.92^{23678}$	$2.7 \pm 10.11^{12378}$	$1.9 \pm 10.20^{12378}$	$-0.9 \pm 9.87^{123456}$	$-2.4 \pm 10.48^{123456}$
	Östrus $11.3 \pm 13.71^{237}$	$15.6 \pm 15.52^1$	$15.1 \pm 17.71^1$	$15.0 \pm 17.86$	$14.5 \pm 17.27$	$15.1 \pm 19.63$	$15.1 \pm 19.82^1$	$12.8 \pm 15.64$

### 6.5.3 Wirkungszeitraum der Medikamente

Bei jedem Medikament wurde der mittlere Uterusdruck vor der Medikamentengabe (Zeitabschnitt 1) in beiden Zyklusstadien mit den Zeitabschnitten 2 bis 8 nach der Applikation verglichen. (Abb. 11 bis 14, Tab. 7). So konnte für jedes Medikament in 15-minütigen Abstufungen der Wirkungszeitraum bestimmt und dieser anschliessend mit den anderen verglichen werden.

Bei **Carbetocin** kam es im Östrus nach der Verabreichung zu einem signifikanten Druckanstieg für 75 Minuten, im Diöstrus für 60 Minuten (Abb. 11).

Nach der Gabe von **Oxytocin** wurde im Östrus im Zeitabschnitt 3 ein signifikanter Anstieg verzeichnet. Die Zeitabschnitte 2 und 4 (beide  $P = 0.06$ ) blieben knapp unterhalb der Signifikanzgrenze. Im Diöstrus kam es zu keinem signifikanten Druckanstieg, sondern zu einem signifikanten Druckabfall in den Zeitabschnitten 5 bis 8 (Abb. 12).

Bei **Prostaglandin E<sub>2</sub>** war im Östrus nach der Verabreichung ein signifikanter Druckanstieg für 60 Minuten zu verzeichnen. Im Diöstrus kam es zu einem signifikanten Anstieg für 45 Minuten, darauf folgten eine Phase von 15 Minuten auf Ausgangsniveau und schliesslich ein signifikanter Druckabfall bis zum Ende der Messung (Abb. 13).

Bei **Prostaglandin F<sub>2α</sub>** kam es nach der Verabreichung sowohl im Östrus als auch im Diöstrus zu einem signifikanten Anstieg des Druckes für 30 Minuten. Im Östrus erreichte der Druck im Zeitabschnitt 7 nochmals einen signifikant höheren Wert als das Ausgangsniveau. Im Diöstrus folgten auf die höheren Drücke, nach einem nicht signifikant veränderten Zeitabschnitt 4, signifikant tiefere Drücke, die bis zum Messungsende reichten (Abb. 14).

Tab. 7: Druckveränderungen in den Zeitabschnitten nach der Medikation im Vergleich zum Zeitabschnitt vor der Medikation differenziert nach Zyklusphase. (Signifikante Druckanstiege ▲ oder -abfälle ▼ zu Zeitabschnitt 1 sind grau unterlegt.  $P \leq 0.05$ )

#### Östrus

Zeitabschnitt	1	2	3	4	5	6	7	8
Carbetocin		▲	▲	▲	▲	▲		
Oxytocin			▲					
Prostaglandin E <sub>2</sub>		▲	▲	▲	▲			
Prostaglandin F <sub>2α</sub>		▲	▲				▲	

#### Diöstrus

Zeitabschnitt	1	2	3	4	5	6	7	8
Carbetocin		▲	▲	▲	▲			
Oxytocin					▼	▼	▼	▼
Prostaglandin E <sub>2</sub>		▲	▲	▲		▼	▼	▼
Prostaglandin F <sub>2α</sub>		▲	▲		▼	▼	▼	▼

### 6.5.4 Vergleich der Medikamente für jeden Zeitabschnitt

Innerhalb der einzelnen acht 15-minütigen Zeitabschnitte wurden die Uterusdrücke in Abhängigkeit der vier verwendeten Medikamente verglichen. Die daraus resultierenden signifikanten Unterschiede sind in Tabelle 8 dargestellt.

Im ersten Zeitabschnitt vor der Medikamentengabe schwankten die Druckmittelwerte im Östrus signifikant zwischen  $9.5 \pm 10.08$  mm Hg für Prostaglandin E<sub>2</sub> und  $14.6 \pm 15.45$  mm Hg für Carbetocin. Im Diöstrus lagen die Werte zwischen  $-1.0 \pm 5.51$  mm Hg für Prostaglandin E<sub>2</sub> und  $5.6 \pm 11.33$  mm Hg für Prostaglandin F<sub>2α</sub>.

Im zweiten Zeitabschnitt und damit direkt nach der Medikamentenapplikation zeigte der intrauterine Druck nach Prostaglandin E<sub>2</sub> im Östrus mit  $32.9 \pm 19.45$  mm Hg und im Diöstrus mit  $13.7 \pm 15.35$  mm Hg signifikant höhere Werte als nach der Gabe aller anderen Wirkstoffe.



Im Zeitabschnitt 3 war der Druck nach der Gabe von Carbetocin im Östrus mit  $23.7 \pm 15.35$  mm Hg am höchsten. Im Diöstrus lag der Druck nach Carbetocin mit  $8.0 \pm 6.83$  mm Hg nicht signifikant unter dem Höchstwert von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  mit  $8.8 \pm 10.59$  mm Hg.

In den folgenden Zeitabschnitten 4 bis 8 war der intrauterine Druck nach Carbetocin in beiden Zyklusstadien konstant, aber nicht immer signifikant, höher als nach der Gabe aller anderen Wirkstoffe. Prostaglandin  $E_2$  bewirkte in diesem Zeitraum ausser im Zeitabschnitt 5 im Östrus in allen Fällen die niedrigsten Werte, die in einigen Fällen auch signifikant tiefer lagen als bei den anderen Medikamenten. Mit  $-6.6 \pm 7.05$  mm Hg im Zeitabschnitt 7 im Diöstrus erreichte dabei der Druck den niedrigsten Mittelwert, der in der Studie gemessen wurde.

Tab. 8: Vergleiche der Uterusdrücke (in mm Hg) innerhalb der 15-minütigen Abschnitte in Abhängigkeit des applizierten Medikaments.

(Hochgestellte Ziffern kennzeichnen die signifikanten Unterschiede im Uterusdruck zu den anderen Medikamenten innerhalb des gleichen Zeitabschnitts.

C = Carbetocin, O = Oxytocin, E = Prostaglandin E<sub>2</sub>, F = Prostaglandin F<sub>2α</sub>. P ≤ 0.05)

		Carbetocin	Oxytocin	Prostaglandin E <sub>2</sub>	Prostaglandin F <sub>2α</sub>
Abschnitt 1	Total	8.7 ± 13.00 <sup>E</sup>	9.9 ± 12.70 <sup>E</sup>	4.3 ± 9.64 <sup>COF</sup>	8.5 ± 12.87 <sup>E</sup>
	Diöstrus	2.8 ± 5.49 <sup>OEf</sup>	5.3 ± 10.09 <sup>CE</sup>	-1.0 ± 5.51 <sup>COF</sup>	5.6 ± 11.33 <sup>CE</sup>
	Östrus	14.6 ± 15.45 <sup>E</sup>	14.5 ± 13.39 <sup>E</sup>	9.5 ± 10.08 <sup>CO</sup>	11.3 ± 13.71
Abschnitt 2	Total	13.6 ± 16.98 <sup>OE</sup>	9.7 ± 15.41 <sup>CE</sup>	23.3 ± 19.94 <sup>COF</sup>	12.2 ± 13.69 <sup>E</sup>
	Diöstrus	6.9 ± 9.55 <sup>OE</sup>	3.3 ± 8.47 <sup>CEf</sup>	13.7 ± 15.35 <sup>COF</sup>	8.8 ± 10.59 <sup>OE</sup>
	Östrus	20.3 ± 19.93 <sup>E</sup>	17.2 ± 18.16 <sup>E</sup>	32.9 ± 19.45 <sup>COF</sup>	15.6 ± 15.52 <sup>E</sup>
Abschnitt 3	Total	15.8 ± 17.59 <sup>F</sup>	12.5 ± 15.28	12.6 ± 14.90	12.0 ± 14.56 <sup>C</sup>
	Diöstrus	8.0 ± 6.83	6.6 ± 9.89	6.4 ± 9.75	8.9 ± 9.641
	Östrus	23.7 ± 21.21 <sup>F</sup>	19.7 ± 17.56	18.7 ± 16.58	15.1 ± 17.71 <sup>C</sup>
Abschnitt 4	Total	15.8 ± 17.91 <sup>OEf</sup>	11.7 ± 16.37 <sup>CE</sup>	7.4 ± 15.71 <sup>CO</sup>	9.1 ± 14.55 <sup>C</sup>
	Diöstrus	6.5 ± 8.10 <sup>EF</sup>	4.2 ± 9.34 <sup>E</sup>	1.6 ± 8.55 <sup>COF</sup>	4.0 ± 7.92 <sup>CE</sup>
	Östrus	25.1 ± 20.13 <sup>EF</sup>	20.8 ± 18.32 <sup>EF</sup>	13.3 ± 18.80 <sup>CO</sup>	15.0 ± 17.86 <sup>CO</sup>
Abschnitt 5	Total	13.0 ± 18.10 <sup>OEf</sup>	8.5 ± 14.76 <sup>C</sup>	7.3 ± 16.81 <sup>C</sup>	8.6 ± 15.30 <sup>C</sup>
	Diöstrus	4.8 ± 8.21 <sup>OE</sup>	0.7 ± 7.51 <sup>C</sup>	-0.9 ± 6.69 <sup>CF</sup>	2.7 ± 10.11 <sup>E</sup>
	Östrus	20.6 ± 21.22 <sup>F</sup>	16.4 ± 16.05	15.4 ± 19.75	14.5 ± 17.27 <sup>C</sup>
Abschnitt 6	Total	11.2 ± 17.14 <sup>E</sup>	9.3 ± 14.73 <sup>E</sup>	3.0 ± 17.53 <sup>COF</sup>	8.5 ± 16.94 <sup>E</sup>
	Diöstrus	2.2 ± 9.25 <sup>E</sup>	0.9 ± 8.81 <sup>E</sup>	-4.5 ± 8.05 <sup>COF</sup>	1.9 ± 10.20 <sup>E</sup>
	Östrus	18.7 ± 18.62 <sup>E</sup>	16.4 ± 15.06 <sup>E</sup>	10.4 ± 20.99 <sup>CO</sup>	15.1 ± 19.63
Abschnitt 7	Total	10.8 ± 16.06 <sup>EF</sup>	7.9 ± 16.37 <sup>E</sup>	3.3 ± 17.56 <sup>CO</sup>	6.7 ± 17.36 <sup>C</sup>
	Diöstrus	2.7 ± 7.55 <sup>EF</sup>	0.4 ± 10.70 <sup>E</sup>	-6.6 ± 7.05 <sup>COF</sup>	-0.9 ± 9.87 <sup>CE</sup>
	Östrus	17.6 ± 18.05	15.3 ± 17.70	13.1 ± 19.34	15.1 ± 19.82
Abschnitt 8	Total	8.8 ± 16.93 <sup>EF</sup>	6.5 ± 14.29 <sup>E</sup>	3.0 ± 18.04 <sup>CO</sup>	4.5 ± 15.08 <sup>C</sup>
	Diöstrus	0.8 ± 7.58 <sup>EF</sup>	-1.7 ± 8.28 <sup>E</sup>	-6.3 ± 7.87 <sup>COF</sup>	-2.4 ± 10.48 <sup>CE</sup>
	Östrus	15.4 ± 19.55	14.7 ± 14.33	12.2 ± 20.49	12.8 ± 15.64

## **6.5.5 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten in den acht Zeitabschnitten unabhängig des verwendeten Medikaments**

### **6.5.5.1 Segmentale Druckunterschiede vor Medikation**

Im Östrus schwankten die Mittelwerte an den einzelnen Druckmesspunkten zwischen  $18.5 \pm 17.12$  mm Hg an Messpunkt P2 und  $6.2 \pm 16.59$  mm Hg an P5 (Tab. 9). Die Werte der Messpunkte P2 und P3 waren signifikant höherer als die übrigen.

Im Diöstrus lagen die Drücke zwischen  $7.1 \pm 36.10$  mm Hg an P5 und  $0.9 \pm 8.63$  mm Hg an P4 (Tab. 9). P2, P5 und P6 hatten im Vergleich zu den übrigen Messpunkten signifikant höhere Werte, mit Ausnahme von P6 zu P1.

### **6.5.5.2 Segmentale Druckunterschiede nach Medikation**

Im Östrus folgte der Medikation an allen Messpunkten ein Druckanstieg, die Druckverhältnisse blieben annähernd gleich. P2 und P3 verzeichneten weiterhin und kontinuierlich signifikant höhere Druckwerte als die übrigen Messpunkte. Der mittlere Druck an P6 näherte sich dem Tiefstwert an P5, so dass beide konstant und bis auf drei Fälle signifikant tiefer waren als P1 bis P4, die mittlere Drücke aufwiesen (Tab. 9).

Im Diöstrus stiegen die Werte an P1 bis P4 an und fielen an P5 und P6 ab, so dass es zu einer Veränderung der Druckverhältnisse kam. Die Werte von P1 bis P4 waren mit einer Ausnahme über den ganzen Messzeitraum signifikant höher als P5 und P6 (Tab. 9).

Tab. 9: Vergleich des Uterusdruckes an den sechs Messpunkten für jeden Zeitabschnitt nach Zyklusstand differenziert unabhängig von der Medikation.

(Werte in mm Hg. Hochgestellte Ziffern sind die Messpunkte, die sich signifikant unterschieden.  $P \leq 0.05$ )

		P1	P2	P3	P4	P5	P6
Abschnitt 1	Total	7.1 ± 14.02 <sup>23</sup>	11.3 ± 15.49 <sup>13456</sup>	8.9 ± 15.59 <sup>1246</sup>	6.1 ± 14.20 <sup>23</sup>	6.6 ± 28.07 <sup>2</sup>	7.0 ± 18.96 <sup>23</sup>
	Diöstrus	2.2 ± 7.69 <sup>2345</sup>	4.2 ± 9.19 <sup>134</sup>	1.1 ± 7.22 <sup>1256</sup>	0.9 ± 8.63 <sup>1256</sup>	7.1 ± 36.10 <sup>134</sup>	3.6 ± 19.40 <sup>34</sup>
	Östrus	12.0 ± 16.90 <sup>235</sup>	18.5 ± 17.12 <sup>1456</sup>	16.6 ± 17.73 <sup>1456</sup>	11.4 ± 16.57 <sup>235</sup>	6.2 ± 16.59 <sup>12346</sup>	10.4 ± 17.91 <sup>235</sup>
Abschnitt 2	Total	15.8 ± 17.89 <sup>2356</sup>	19.6 ± 22.01 <sup>1456</sup>	19.2 ± 23.50 <sup>1456</sup>	15.8 ± 20.49 <sup>2356</sup>	8.9 ± 23.13 <sup>1234</sup>	9.6 ± 25.14 <sup>1234</sup>
	Diöstrus	9.4 ± 12.24 <sup>56</sup>	10.0 ± 12.74 <sup>56</sup>	9.7 ± 16.49 <sup>56</sup>	11.4 ± 19.04 <sup>56</sup>	4.0 ± 23.28 <sup>1234</sup>	4.7 ± 21.27 <sup>1234</sup>
	Östrus	22.4 ± 20.29 <sup>2356</sup>	29.7 ± 24.92 <sup>1456</sup>	29.0 ± 25.58 <sup>1456</sup>	20.3 ± 20.98 <sup>356</sup>	13.9 ± 21.88 <sup>1234</sup>	14.7 ± 27.75 <sup>1234</sup>
Abschnitt 3	Total	14.5 ± 16.37 <sup>2356</sup>	17.9 ± 21.32 <sup>1456</sup>	18.4 ± 22.56 <sup>1456</sup>	15.2 ± 21.47 <sup>2356</sup>	6.7 ± 20.11 <sup>1234</sup>	6.9 ± 17.51 <sup>1234</sup>
	Diöstrus	9.8 ± 9.25 <sup>456</sup>	10.4 ± 14.64 <sup>56</sup>	9.5 ± 13.44 <sup>456</sup>	12.2 ± 20.97 <sup>1356</sup>	1.5 ± 16.87 <sup>1234</sup>	1.5 ± 14.74 <sup>1234</sup>
	Östrus	19.4 ± 20.32 <sup>2356</sup>	25.8 ± 24.19 <sup>1456</sup>	27.6 ± 26.22 <sup>1456</sup>	18.3 ± 21.57 <sup>2356</sup>	12.1 ± 21.75 <sup>1234</sup>	12.5 ± 18.42 <sup>1234</sup>
Abschnitt 4	Total	11.9 ± 16.35 <sup>2356</sup>	15.0 ± 21.79 <sup>561</sup>	15.4 ± 22.59 <sup>156</sup>	13.3 ± 22.00 <sup>56</sup>	3.2 ± 19.50 <sup>12346</sup>	7.5 ± 21.55 <sup>12345</sup>
	Diöstrus	7.4 ± 9.70 <sup>356</sup>	6.3 ± 12.48 <sup>56</sup>	5.6 ± 11.36 <sup>1456</sup>	8.2 ± 19.96 <sup>356</sup>	-4.4 ± 11.95 <sup>12346</sup>	1.4 ± 16.49 <sup>12345</sup>
	Östrus	16.7 ± 20.26 <sup>235</sup>	24.4 ± 25.49 <sup>1456</sup>	26.1 ± 26.53 <sup>1456</sup>	18.8 ± 22.77 <sup>2356</sup>	11.3 ± 22.54 <sup>1234</sup>	14.1 ± 24.28 <sup>234</sup>
Abschnitt 5	Total	10.3 ± 16.41 <sup>2356</sup>	13.1 ± 21.41 <sup>1456</sup>	13.9 ± 24.29 <sup>1456</sup>	10.5 ± 20.55 <sup>2356</sup>	2.8 ± 19.64 <sup>12346</sup>	5.5 ± 17.19 <sup>12345</sup>
	Diöstrus	6.0 ± 9.49 <sup>23456</sup>	3.0 ± 10.44 <sup>156</sup>	3.2 ± 10.88 <sup>156</sup>	3.7 ± 16.16 <sup>156</sup>	-5.0 ± 12.29 <sup>12346</sup>	0.1 ± 13.43 <sup>12345</sup>
	Östrus	14.6 ± 20.22 <sup>2356</sup>	23.0 ± 24.56 <sup>1456</sup>	24.4 ± 28.86 <sup>1456</sup>	17.2 ± 22.18 <sup>2356</sup>	10.5 ± 22.33 <sup>1234</sup>	10.8 ± 18.77 <sup>1234</sup>
Abschnitt 6	Total	8.2 ± 16.60 <sup>2345</sup>	11.7 ± 22.90 <sup>1456</sup>	11.9 ± 23.58 <sup>1456</sup>	8.7 ± 19.92 <sup>2356</sup>	1.7 ± 20.18 <sup>12346</sup>	4.7 ± 17.48 <sup>12345</sup>
	Diöstrus	3.3 ± 8.99 <sup>2356</sup>	1.0 ± 11.65 <sup>15</sup>	0.3 ± 10.31 <sup>15</sup>	2.1 ± 14.08 <sup>56</sup>	-6.2 ± 12.23 <sup>12346</sup>	-0.6 ± 15.23 <sup>145</sup>
	Östrus	12.7 ± 20.34 <sup>2356</sup>	21.6 ± 26.07 <sup>1456</sup>	22.6 ± 27.11 <sup>1456</sup>	14.9 ± 22.42 <sup>2356</sup>	9.0 ± 23.12 <sup>1234</sup>	9.7 ± 17.99 <sup>1234</sup>
Abschnitt 7	Total	7.1 ± 17.60 <sup>2345</sup>	10.8 ± 22.35 <sup>1456</sup>	12.0 ± 25.20 <sup>1456</sup>	8.4 ± 21.08 <sup>2356</sup>	1.4 ± 21.39 <sup>1234</sup>	2.6 ± 14.94 <sup>1234</sup>
	Diöstrus	1.2 ± 9.92 <sup>56</sup>	0.0 ± 13.10 <sup>56</sup>	-0.2 ± 11.64 <sup>456</sup>	1.7 ± 14.06 <sup>356</sup>	-7.4 ± 10.64 <sup>12346</sup>	-3.3 ± 9.92 <sup>12345</sup>
	Östrus	13.0 ± 21.19 <sup>236</sup>	21.3 ± 24.43 <sup>1456</sup>	24.1 ± 28.87 <sup>1456</sup>	15.0 ± 24.49 <sup>2356</sup>	10.0 ± 25.40 <sup>234</sup>	8.3 ± 16.71 <sup>1234</sup>
Abschnitt 8	Total	6.2 ± 17.92 <sup>2356</sup>	9.5 ± 22.62 <sup>1456</sup>	10.3 ± 23.45 <sup>1456</sup>	5.8 ± 17.99 <sup>2356</sup>	-0.4 ± 18.59 <sup>12346</sup>	2.2 ± 15.30 <sup>12345</sup>
	Diöstrus	0.2 ± 9.66 <sup>56</sup>	-1.3 ± 12.00 <sup>56</sup>	-0.9 ± 11.56 <sup>56</sup>	-1.3 ± 10.73 <sup>56</sup>	-8.3 ± 10.69 <sup>12346</sup>	-3.8 ± 10.82 <sup>12345</sup>
	Östrus	12.3 ± 21.82 <sup>2356</sup>	20.4 ± 25.36 <sup>1456</sup>	21.5 ± 26.76 <sup>1456</sup>	12.8 ± 20.82 <sup>2356</sup>	7.5 ± 21.25 <sup>1234</sup>	8.2 ± 16.73 <sup>1234</sup>

### 6.5.6 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten zwischen dem Zeitabschnitt 1 vor der Medikation und dem Zeitabschnitt 3 nach der Medikation unabhängig des verwendeten Medikaments

Im Zeitraum 16 bis 30 Minuten nach der Medikamentenapplikation (Zeitabschnitt 3) kam es am häufigsten zu signifikanten Druckanstiegen im Vergleich zum intrauterinen Druck vor der Medikamentenapplikation im Zeitabschnitt 1. Dies traf in allen Fällen ausser nach Oxytocin im Diöstrus zu (siehe 6.5.3). Um eventuelle segmentale Druckveränderungen vor und nach Medikation anhand der

sechs Messpunkte nachweisen zu können, wurden daher diese beiden Zeitabschnitte weiter ausgewertet.

Im Östrus kam es an allen sechs Messpunkten zu einem signifikanten Anstieg des Mittelwertes zwischen den Zeitabschnitten 1 und 3.

Im Diöstrus stieg der Druck an den Messpunkten P1 bis P4 signifikant an. Hingegen fiel er an Messpunkt 5 signifikant ab und veränderte sich an Messpunkt 6 nicht signifikant.

#### **6.5.7 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten zwischen dem Zeitabschnitt 1 vor der Medikation und dem Zeitabschnitt 3 nach der Medikation in Abhängigkeit des Medikaments**

Beim Vergleich der Drücke an den sechs Messpunkten zwischen Zeitabschnitt 1 und 3 in Abhängigkeit der Medikamente wichen die Ergebnisse der einzelnen Wirkstoffe im Gegensatz zum undifferenzierten Vergleich in 6.5.6 teilweise voneinander ab ( $P \leq 0.05$ ).

Bei **Carbetocin** kam es im Östrus zu einem signifikanten Anstieg an den Messpunkten P1 bis P5, jedoch nicht an P6. Im Diöstrus stiegen die Mittelwerte der Messpunkte P1 bis P4 signifikant an, P5 und P6 änderten sich jedoch nicht signifikant.

Bei **Oxytocin** kam es im Östrus an allen Messpunkten zu einem Druckanstieg, der nur an P2 und P3 signifikant war. Im Diöstrus stiegen die Werte an P1 bis P4 signifikant an, wohingegen die Drücke an P5 und P6 signifikant absanken.

Bei **Prostaglandin E<sub>2</sub>** kam es im Östrus zu einem signifikanten Anstieg an P1 bis P5, der Druckanstieg an P6 blieb knapp unterhalb der Signifikanzgrenze ( $P = 0.06$ ). Im Diöstrus stieg der intrauterine Druck an allen Punkten an, davon an P1, P3, P4 und P5 signifikant.

Bei **Prostaglandin F<sub>2α</sub>** kam es im Östrus an P1 bis P5 zu einem Druckanstieg, der nur an den Druckmesspunkten P1 und P4 signifikant war. Der Druck an P6 sank nicht signifikant. Im Diöstrus stiegen die Drücke an P1 bis P4 signifikant an, bei P5 zeigte sich ein signifikanter, bei P6 ein nicht signifikanter Abfall.

## 6.6 Kontraktionswellenfrequenz

### 6.6.1 Physiologische Kontraktionswellenfrequenz

Die Frequenz der Kontraktionswellen im Untersuchungszeitraum vor der Medikamentengabe ergab im Östrus mit einem Mittelwert von  $7.5 \pm 2.89$  Kontraktionen / 15 Minuten einen signifikant höheren Wert als im Diöstrus mit  $5.2 \pm 3.02$  Kontraktionen / 15 Minuten ( $P \leq 0.05$ ).

### 6.6.2 Vergleich der Kontraktionswellenfrequenz vor und nach Medikamentengabe

Die Frequenz der Kontraktionswellen der Zeitabschnitte 2, 3 und 6 wurden auf signifikante Unterschiede zum Zeitabschnitt 1 untersucht. Die Zeitabschnitte 2 und 3 wurden gewählt, da sie die Zeiträume mit den meisten Druckveränderungen waren, Zeitabschnitt 6 diente als Kontrolle eine Stunde nach Medikamentenapplikation. Dies erfolgte nach Medikament differenziert.

Im Östrus kam es bei **Carbetocin** nach einem Ausgangswert vor der Applikation von  $7.6 \pm 1.29$  Kontraktionen / 15 Minuten zu einem zunehmenden Abfall der Kontraktionswellenfrequenz, der im Zeitabschnitt 6 mit einem Mittelwert von  $6.5 \pm 1.40$  Kontraktionen / 15 Minuten signifikant war (Abb. 15).

Bei **Oxytocin** waren die gleichen Veränderungen festzustellen. Die Ausgangsfrequenz betrug  $5.8 \pm 2.12$  Kontraktionen / 15 Minuten, die Frequenz im Zeitabschnitt 6 war mit  $4.3 \pm 1.45$  Kontraktionen / Minuten signifikant tiefer (Abb. 15).

Bei **Prostaglandin E<sub>2</sub>** war die Kontraktionswellenfrequenz nach einem Ausgangswert von  $7.3 \pm 2.52$  Kontraktionen / 15 Minuten in den Zeitabschnitten 2 mit  $8.8 \pm 2.65$  Kontraktionen / 15 Minuten und 3 mit  $8.8 \pm 3.45$  Kontraktionen / 15 Minuten signifikant erhöht (Abb. 15).

**Prostaglandin F<sub>2α</sub>** bewirkte nach einer Frequenz von  $9.1 \pm 3.99$  Kontraktionen / 15 Minuten vor der Gabe einen zunehmenden Frequenzabfall, so dass in den Zeiträumen 3 und 6 die Frequenzen mit  $7.0 \pm 3.78$  Kontraktionen / 15 Minuten und  $5.9 \pm 2.75$  Kontraktionen / 15 Minuten signifikant niedriger waren (Abb. 15).

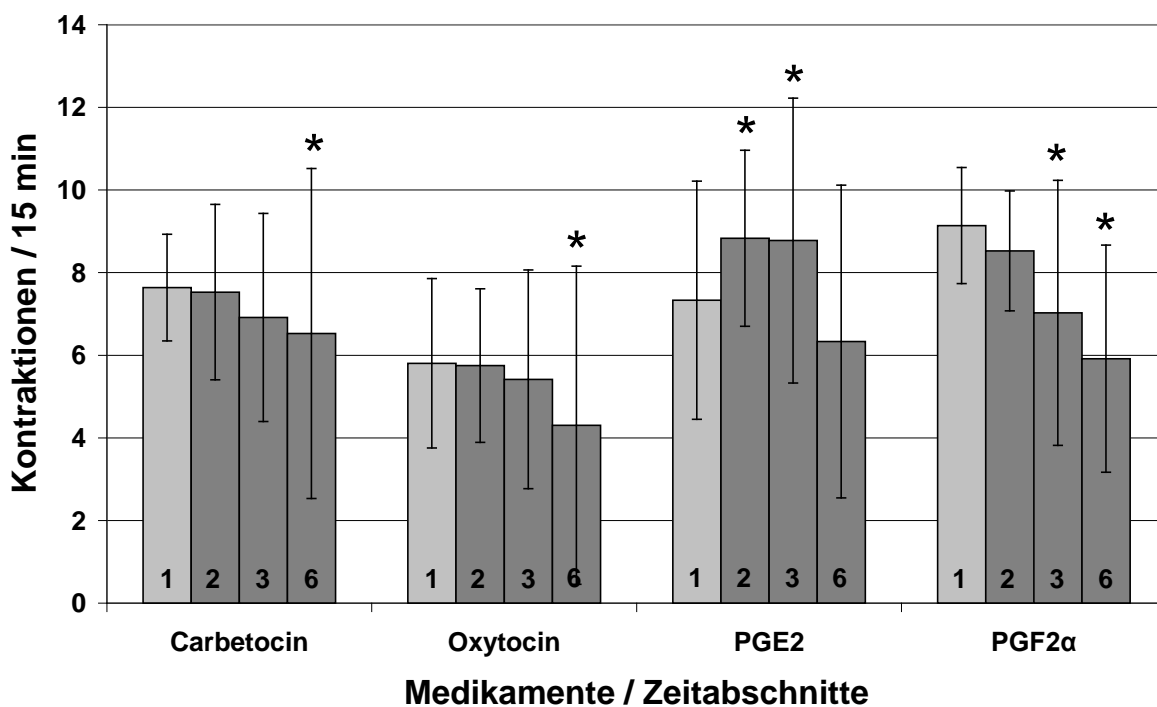


Abb. 15: Veränderung der Kontraktionswellenfrequenz in den Zeitabschnitten 2, 3 und 6 im Vergleich zu Zeitabschnitt 1 in Abhängigkeit der angewandten Medikamente im Östrus.

(\* = zu Zeitabschnitt 1 signifikante Zeitabschnitte;  $P \leq 0.05$ )

Im Diöstrus zeigten sich nach der Anwendung von **Carbetocin** höhere Frequenzen als der Ausgangswert von  $5.0 \pm 2.69$  Kontraktionen / 15 Minuten. Im

Zeitabschnitt 3 erreichte der Wert mit  $7.4 \pm 3.34$  Kontraktionen / 15 Minuten die Signifikanzschwelle ( $P \leq 0.05$ ; Abb. 16).

Bei **Oxytocin** war eine Frequenz von  $6.7 \pm 3.01$  Kontraktionen / 15 Minuten vor der Applikation zu messen, die im Zeitabschnitt 6 signifikant auf  $3.5 \pm 1.53$  Kontraktionen / 15 Minuten abfiel (Abb. 16).

Bei **Prostaglandin E<sub>2</sub>** war das Muster ähnlich, beginnend mit  $5.0 \pm 3.74$  Kontraktionen / 15 Minuten, gefolgt von einem nicht signifikanten Anstieg in den Abschnitten 2 und 3 und einem signifikanten Tiefstwert von  $3.6 \pm 3.24$  Kontraktionen / 15 Minuten im letzten Zeitabschnitt (Abb. 16).

Bei **Prostaglandin F<sub>2α</sub>** folgte nach  $4.3 \pm 1.97$  Kontraktionen / 15 Minuten im Zeitabschnitt 1 ein signifikanter Anstieg für 30 Minuten (Zeitabschnitt 2 und 3) mit einem Höchstwert von  $5.8 \pm 2.88$  Kontraktionen / 15 Minuten im Zeitabschnitt 3 (Abb. 16).



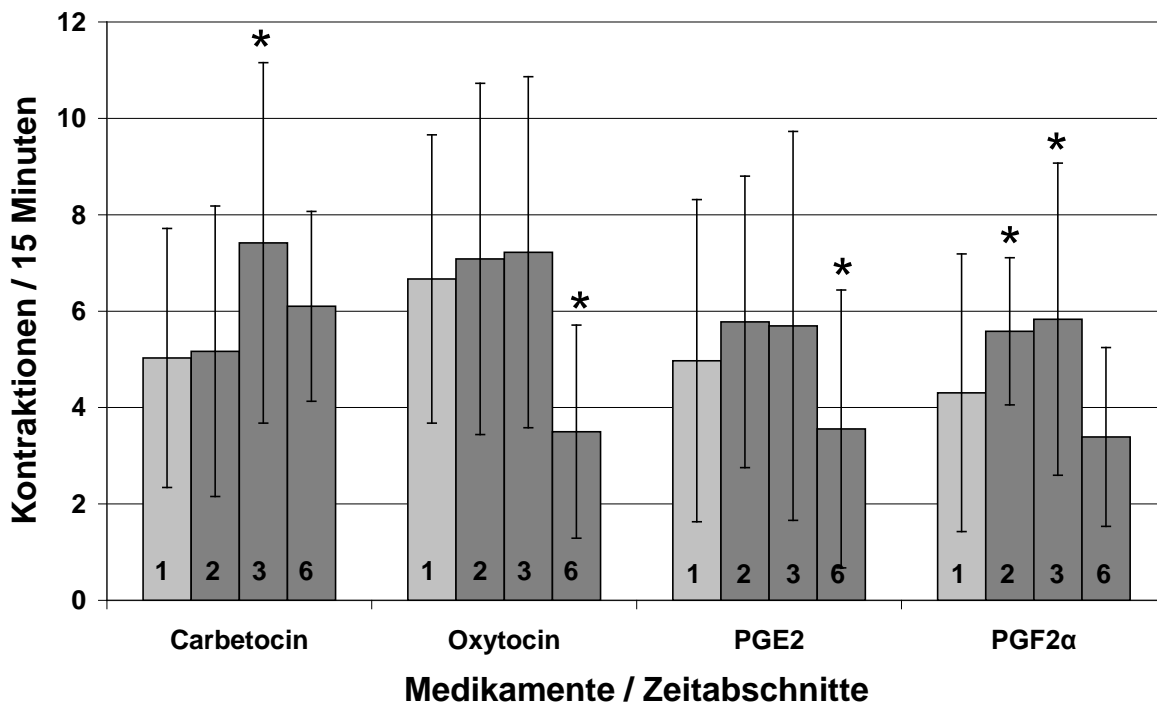


Abb. 16: Veränderung der Kontraktionswellenfrequenz in den Zeitabschnitten 2, 3 und 6 im Vergleich zu Zeitabschnitt 1 in Abhängigkeit der angewandten Medikamente im Diöstrus.

(\* = zu Zeitabschnitt 1 signifikante Zeitabschnitte;  $P \leq 0.05$ )

## 6.7 Richtung der Kontraktionswellen

Nur bei 11 der 48 Messungen, davon alle im Östrus, konnte aufgrund ihrer Ausprägung die Richtung der Kontraktionswellen sicher bestimmt werden. Somit wurden je 11 fünfzehnminütige Intervalle vor und nach der Medikation einer Auswertung unterzogen.

### 6.7.1 Auswertungsansatz 1

Nach Auswertungsansatz 1, bei dem anhand von mindestens vier benachbarten Messpunkten die Richtung der Kontraktionswellen festgelegt wurde, konnte nur bei vier der betrachteten 22 Intervalle eine Richtung bestimmt werden. Bei den

übrigen Intervallen entsprachen nicht ausreichend viele Wellen dem Auswertungsansatz. Für die Messungen 0106, Kuh Ulla, Carbetocin und 0508, Kuh Baileys, Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  konnte sowohl vor als auch nach der Medikation eine tubo-zervikale Verlaufsrichtung der Kontraktionswellen festgestellt werden.

### 6.7.2 Auswertungsansatz 2

Nach dem Auswertungsansatz 2, bei dem die Richtung anhand von nur zwei Messpunkten bestimmt wird, konnten 18 Intervalle ausgewertet werden. Von den 11 auswertbaren Intervallen vor Medikation wiesen sieben eine tubo-zervikale Richtung auf, bei vier waren sowohl Wellen mit tubo-zervikaler als auch solche mit zerviko-tubaler Richtung nachzuweisen. Von den sieben auswertbaren Intervallen nach Medikation wiesen vier eine tubo-zervikale und eine eine zerviko-tubale Richtung auf. In zwei Intervallen waren Wellen mit tubo-zervikaler als auch solche mit zerviko-tubaler Richtung vorzufinden (Tab. 10).

Tab. 10: Richtung der Kontraktionswellen anhand von zwei Messpunkten.

(t-z = tubo-zervikal, z-t = zerviko-tubal, bd. = beide Richtungen, n.a. = nicht auswertbar)

Messung	Kuh	Zyklus-stadium	Medikament	Richtung vor Medikation	Richtung nach Medikation
0106	Ulla	Östrus	Carbetocin	t-z	t-z
0107	Ulla	Östrus	Prostaglandin $E_2$	t-z	t-z
0203	Vroni	Östrus	Carbetocin	bd.	n.a.
0204	Vroni	Östrus	Prostaglandin $E_2$	bd.	n.a.
0207	Vroni	Östrus	Oxytocin	t-z	bd.
0307	Tiziana	Östrus	Oxytocin	t-z	bd.
0308	Tiziana	Östrus	Prostaglandin $F_{2\alpha}$	t-z	t-z
0403	Reseda	Östrus	Carbetocin	bd.	z-t
0404	Reseda	Östrus	Prostaglandin $E_2$	bd.	n.a.
0407	Reseda	Östrus	Oxytocin	t-z	n.a.
0508	Baileys	Östrus	Prostaglandin $F_{2\alpha}$	t-z	t-z

## **7 Diskussion**

### **7.1 Vergleich der Uterusdruckverläufe**

Fast alle Auswertungen mittels „general linear model“ wiesen sowohl vor als auch nach der Medikamentengabe signifikante Unterschiede auf. Die vorliegende Untersuchung zeigt somit, dass die Motorik zahlreichen Faktoren wie Zyklusstand, Kuh, Medikation und Messpunkt unterworfen ist. Eine Zuordnung der Faktoren zu Änderungen der Motorik war nicht möglich, auch weil diese nicht von den tierbedingten, individuellen Verläufen der Motorik zu trennen waren. Die Verläufe der Uterusdrücke an den einzelnen Messpunkten waren, paarweise verglichen, in vielen Fällen signifikant unterschiedlich. Allerdings zeigte kein Messpunkt oder eine Messpunktgruppe aus einem Uterusbereich mehr oder weniger signifikante Unterschiede gegenüber den anderen Messpunkten, wodurch eine Kategorisierung in Uterussegmente mit ähnlichen oder verschiedenen Verläufen nicht möglich war. Eine Erklärung hierfür wäre, dass, obwohl in vielen Fällen keine eindeutige Richtung der Kontraktionswellen nachgewiesen werden konnte, dennoch Hinweise auf eine koordinierte Aktivität des Uterus zumindest im Östrus bestanden (siehe 7.4). Diese würde ähnliche Druckänderungen an den Messpunkten bedingen und somit erklären, warum die Verläufe dieser sich teils nicht signifikant unterschieden. Auch könnte der Uterus eine myoelektrische Koordination aufweisen, die jedoch als Druckwelle allgemein oder mit der vorliegenden Versuchsanordnung nicht messbar ist.

### **7.2 Vergleiche der Uterusdrücke in 15-minütigen Zeitabschnitten**

In der vorliegenden Untersuchung wurden die mittleren Drücke in 15-minütigen Zeitabschnitten berechnet. Diese Einteilung wurde auch in anderen Studien (HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 1999; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a) angewandt.

### **7.2.1 Vergleich der mittleren Uterusdrücke im Östrus und Diöstrus**

Sowohl vor als auch nach der Medikation war im Östrus in allen acht Zeitabschnitten ein höherer intrauteriner Druck als im Diöstrus festzustellen. Dies stimmte mit den Ergebnissen aus anderen Studien überein, in denen im Östrus anhand verschiedener Parameter ein höherer intrauteriner Druck als im Diöstrus festgestellt werden konnte. So wurde eine erhöhte Amplitude in der Follikelphase verzeichnet (PATIL et al., 1980; COOPER und FOOTE, 1986; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; SCHMID und STOLLA, 1988; AL-EKNAH und NOAKES, 1989). KAUFMANN et al. (2008) konnten im Östrus eine konstant, aber nicht signifikant erhöhte Amplitude wie auch Fläche unter der Kurve registrieren. Auch HIRSBRUNNER et al. (2002) stellten fest, dass diese beiden Parameter im Östrus signifikant erhöht waren und zeigten in vitro, dass dies massgeblich auf der zirkulären Muskelschicht beruhte. Ebenso konnte ein höherer Basisdruck beobachtet werden (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a), wie auch eine längere Kontraktionsdauer (COOPER und FOOTE, 1986; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; SCHMID und STOLLA, 1988) und eine höhere Uterusaktivität in Montevideo-Einheiten (SCHMID und STOLLA, 1988). Eine erhöhte uterine Aktivität ist bei den vielen im Östrus ablaufenden Prozessen, wie dem Samen- und Eizelltransport sowie der Evakuierung von Inhalt, nachvollziehbar. Die gemessenen erhöhten Druckwerte im Östrus scheinen diesen zu entsprechen.

#### **7.2.1.1 Hormonbestimmungen und Zyklusstand**

Die Ergebnisse der Bestimmung des Plasmaprogestérons bestätigten bis auf eine Ausnahme die sonographische Diagnose des Zyklusstandes. Lediglich bei dieser einen Messung im Östrus war trotz eines Gelbkörpers, der am Tag der Messung den Grenzwert nicht überschritt, und eines dominanten Follikels, der am

folgenden Tag ovulierte, ein erhöhter Plasmaprogesteronwert gemessen worden. Aufgrund der sonographischen Befunde wurde die Messung für den Östrus ausgewertet und von einem Fehler bei der Probennahme oder -verwaltung ausgegangen. HIRSBRUNNER et al. (2002) definierten bei ihrer Untersuchung ebenfalls einen Höchstwert von 1 ng / ml für das Plasmaprogesteron im Östrus. Für den Diöstrus wählten sie mit mindestens 2 ng / ml einen höheren Wert als in der vorliegenden Untersuchung. Auch diesem Grenzwert entsprächen die Werte der vorliegenden Untersuchung mit Ausnahme der oben genannten Messung.

#### **7.2.1.2 Hormonelle Ursachen für die zyklusabhängige Aktivität**

Als Ursache für die Unterschiede der physiologischen myometrialen Aktivität wurde die Dominanz von Progesteron im Diöstrus und von Estradiol im Östrus beschrieben (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972; AL-EKNAH und NOAKES, 1989). Hierbei korreliert Progesteron negativ mit der Aktivität, Estradiol hingegen positiv, wie auch nach exogener Gabe gezeigt werden konnte (AL-EKNAH und NOAKES, 1989). Im Weiteren wurde festgestellt, dass unter Östrogen im Östrus eine hohe Oxytocinrezeptorendichte im Endometrium verzeichnet wurde, unter Progesteron im Diöstrus hingegen eine geringe (FUCHS et al., 1990; Jenner et al., 1991). Die Bindung von Oxytocin an seinen Rezeptor im Endometrium stimuliert die Sekretion von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (MCCRACKEN et al., 1999). Sowohl Oxytocin als auch Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  und Prostaglandin  $E_2$  führen zu einem erhöhten intrazellulären Kalziumgehalt, der die Muskelkontraktion aktiviert (Carsten, 1974). Auch in der vorliegenden Studie wurde bei den Messungen mit einem hohen Plasmaprogesteorgehalt im Diöstrus geringere Drücke verzeichnet als unter Einfluss des Estradiols.

## **7.2.2 Veränderungen des Uterusdrucks in Abhängigkeit des applizierten Medikaments**

### **7.2.2.1 Maxima der Druckmittelwerte**

Im Östrus waren nach der Applikation von Prostaglandin E<sub>2</sub> im Zeitabschnitt 2 die höchsten Drücke mit  $32.9 \pm 19.45$  mm Hg festzustellen. Durch Carbetocin und Oxytocin wurden die Höchstwerte im Zeitabschnitt 4 mit  $25.1 \pm 20.13$  mm Hg und mit  $20.8 \pm 18.32$  mm Hg erreicht. Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  verursachte mit  $15.6 \pm 15.52$  mm Hg im Zeitabschnitt 2 den tiefsten Höchstwert. Im Diöstrus konnte unter Prostaglandin E<sub>2</sub> mit  $13.7 \pm 15.35$  mm Hg im Zeitabschnitt 2 ein deutlich höherer Druck registriert werden als bei Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  mit  $8.9 \pm 9.64$  mm Hg und Carbetocin mit  $8.0 \pm 6.83$  mm Hg im Zeitabschnitt 3. Der niedrigste Höchstwert von  $6.6 \pm 9.89$  mm Hg konnte ebenfalls im Zeitabschnitt 3 nach Oxytocin gemessen werden.

RODRIGUEZ-MARTINEZ et al. (1987b, c) untersuchten in ihren Arbeiten drei der hier verwendeten Wirkstoffe und deren Auswirkung auf den intrauterinen Druck. Im Östrus bewirkte Prostaglandin E<sub>2</sub> prozentual geringere Druckveränderungen als Oxytocin und Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub> , die etwa gleich stark wirkten. Im Diöstrus zeigte Prostaglandin E<sub>2</sub> eine deutlichere Wirkung als Oxytocin. Der Effekt von Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  war am schwächsten. Es besteht folglich nur dahingehend Übereinstimmung, dass Prostaglandin E<sub>2</sub> im Diöstrus die höchsten intrauterinen Drücke bewirkte. Die Diskrepanz zwischen der verhältnismässig schwächeren Wirkung von Prostaglandin E<sub>2</sub> im Östrus in den beiden anderen Studien (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c) und den höheren Druckwerten als bei Oxytocin und Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  in der vorliegenden Studie kann aufgrund der ähnlichen Dosierungen und der gleichen Applikationsform nicht erklärt werden.

In weiteren Studien wurden die Wirkungen von Dinoprost (HIRSBRUNNER et al., 1998) und Prostaglandin E<sub>2</sub> (HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a) im Diöstrus untersucht und ebenfalls höhere Werte für die Fläche unter der Kurve, die mittlere Amplitude und den Basisdruck bei Prostaglandin E<sub>2</sub> registriert.

#### **7.2.2.2 Verläufe der Druckmittelwerte**

Nach der Gabe von **Carbetocin** stieg der Druckmittelwert im Östrus in den ersten beiden Zeitabschnitten signifikant an, erreichte dann seinen Höchstwert und kurz vor Ende des Messzeitraums wieder das Ausgangsniveau. Im Diöstrus war der Verlauf ähnlich, jedoch in allem weniger ausgeprägt und zeigte bei Carbetocin als einzigem Wirkstoff keinen signifikanten Druckabfall unter das Ausgangsniveau. Für das Rind findet sich nur eine Studie über die Auswirkung der Anwendung von Carbetocin auf die Uterusmotorik (BAJCSY et al., 2006). Darin wurden Carbetocin und Oxytocin 14 bis 16 Stunden nach Geburt appliziert. Beide Medikamente bewirkten einen Anstieg der Kontraktionswellenfrequenz für zwei Stunden und des Drucks als totale Fläche unter der Kurve für eine Stunde. In einer anderen Studie wurde bei Ratten nach der Gabe von Carbetocin eine länger anhaltende Steigerung von Tonus und Amplitude als nach Oxytocin registriert, was den Ergebnissen der vorliegenden Studie entspricht (ATKE und VILHARDT, 1987). Gegensätzlich ist jedoch, dass die Aktivitätssteigerung bei Oxytocin grösser war. Ursächlich für die deutlicheren Reaktionen auf Carbetocin im Östrus im Vergleich zum Diöstrus könnte die dann höhere Anzahl an Oxytocinrezeptoren sein, an die auch das Carbetocin bindet. Diese konnte für das Endometrium (FUCHS et al., 1990; JENNER et al., 1991) als auch das Myometrium (JENNER et al., 1991) nachgewiesen werden.

Bei **Oxytocin** kam es nach der Gabe im Östrus zu einem Druckanstieg, der jedoch nur im Zeitabschnitt 3 gegenüber dem Ausgangswert signifikant war. Im Diöstrus kam es zu keinem Zeitpunkt zu einem signifikanten Anstieg, jedoch fielen die Werte in den letzten 60 Minuten unter Ausgangsniveau und wurden mit  $-1.7 \pm 8.28$  mm Hg sogar negativ. Auch beim Oxytocin lässt sich die deutlichere Druckentwicklung im Östrus durch eine höhere Anzahl an Oxytocinrezeptoren als im Diöstrus erklären (FUCHS et al., 1990; JENNER et al., 1991). Oxytocin führte in zwei Untersuchungen in allen Zyklusstadien gleichermassen zu einem Anstieg der uterinen Druckwerte, wenn auch die Dauer mit ein bis drei Minuten (HAYS und VANDEMARK, 1953b) beziehungsweise etwa 25 Minuten (PATIL et al., 1980) stark unterschiedlich war. In der ersten Studie wurde jedoch eine deutlich geringere Dosis von 2.5 bis 5 I.E. verwendet und im zweiten Fall handelte es sich um eine In-vitro-Studie, wodurch kein direkter Vergleich gezogen werden kann. In einer weiteren Studie war der Anstieg im Östrus und Diöstrus gleich gross, erreichte jedoch im Proöstrus doppelt so hohe intrauterine Druckwerte (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c). DÖCKE (1962) stimmte im Gegensatz dazu mit der vorliegenden Studie insoweit überein, dass am 11. Tag des Zyklus ebenfalls keine erhöhte Aktivität der Uterusmuskulatur nach Oxytocin verzeichnet werden konnte. Druckabfälle unter das Ausgangsniveau wurden in anderen Studien nicht beschrieben.

Nach der Gabe von **Prostaglandin E<sub>2</sub>** kam es im Östrus zu einem rapiden Anstieg und nach 15 Minuten zu einem steilen Abfall, wobei der Druck für insgesamt 60 Minuten über dem Ausgangsniveau erhöht blieb. Im Diöstrus war die gleiche Entwicklung in geringerem Ausmass zu verzeichnen und es folgte ein Druckabfall unter das Ausgangsniveau mit deutlich negativen Druckwerten von bis zu  $-6.6 \pm 7.05$  mm Hg. HIRSBRUNNER et al. (2000, 2003a) untersuchten die Auswirkung von Prostaglandin E<sub>2</sub> auf den intrauterinen Druck im Diöstrus in der gleichen Dosierung. Bei der mittleren Amplitude konnte übereinstimmend ein steiler



Anstieg verzeichnet werden und der Höchstwert wurde ebenfalls in den ersten 15 Minuten nach der Applikation erreicht. Auch nahm der Druck anschliessend sofort wieder deutlich ab, was die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Ein weiterer Druckabfall unter das Ausgangsniveau wurde jedoch nicht verzeichnet. Als ursächlich für den schnellen Eintritt der hochgradigen Drucksteigerung kann die in beiden Studien angewendete intravenöse Gabe angesehen werden, wohingegen die übrigen Medikamente der vorliegenden Studie intramuskulär verabreicht wurden. Eine weitere mögliche Erklärung für den Verlauf, vor allem für den steilen Abfall bis zur Rückkehr zum Ausgangsdruck, könnte sein, dass Prostaglandine bereits bei einer Lungenpassage zu 90 % metabolisiert werden (AURICH, 2002). So könnte die initiale und somit praktisch einmalige Anflutung an den Rezeptoren am Uterus einen starken Anstieg bedingen, auf den dann nur noch ein stetiger Abfall, hervorgerufen durch eine fortschreitende Inaktivierung des gebundenen Prostaglandins, folgt.

Der intrauterine Druck stieg im Östrus nach der Gabe von **Prostaglandin F<sub>2α</sub>** an und blieb während einer 90-minütigen Plateauphase erhöht, wobei der Unterschied zum Ausgangswert nur für die ersten 30 und letzten 15 Minuten signifikant war. Im Diöstrus kam es zu einem 30-minütigen Anstieg, dann fiel der Druck auf negative Werte. Es gibt Untersuchungen zu Prostaglandin F<sub>2α</sub>, die eine uterustonisierende Wirkung in beiden Zyklusstadien beschreiben (PATIL et al., 1980; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b) oder aber im Östrus negieren (COOPER und FOOTE, 1986; STOLLA und SCHMID, 1990). HIRSBRUNNER et al. (1998) verzeichneten im Diöstrus ebenfalls in den ersten 30 Minuten nach Gabe einen signifikanten Anstieg und die Höchstwerte bei der mittleren Amplitude und der Fläche unter der Kurve. Danach konnten sie allerdings keinen signifikanten Abfall unter den Ausgangswert und keine negativen Druckwerte verzeichnen, obwohl der Druck ebenfalls über zwei Stunden nach der Behandlung gemessen wurde. Analog zum Verlauf von Prostaglandin E<sub>2</sub> wäre es möglich, dass

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  aufgrund seiner intramuskulären Applikation anstatt in einer primären hohen Anflutung protrahiert aus dem Muskelgewebe an den Uterus gelangt und somit keinen steilen Anstieg, aber eine Plateauphase bewirkt.

Vergleichbare Druckabfälle, wie nach der Gabe von Oxytocin, Prostaglandin  $E_2$  und Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , unter das Ausgangsniveau im Diöstrus und die damit verbundenen negativen Druckwerte, wurden nur in einer anderen Studie beschrieben. RODRIGUEZ-MARTINEZ et al. (1987b) stellten mittels Microtransducern nach der Gabe von Cloprostenol sowohl im Östrus als auch im Diöstrus innerhalb des 30-minütigen Messzeitraums im Uteruslumen negative Drücke fest. In der Bauchhöhle herrscht physiologischerweise ein Unterdruck. Es ist davon auszugehen, dass es daher bei einer Relaxation des Uterus, als Folge der Anpassung an den intraabdominalen Unterdruck, auch zur Entstehung von negativen intrauterinen Druckwerten kommen kann. Ein Druckausgleich mit dem ausserhalb des Körpers vorliegenden Luftdrucks kommt aufgrund der Verschlussfunktionen von Zervix und Vagina nicht zustande. Von grundlegender Bedeutung für die Höhe der Druckmesswerte ist der Zeitpunkt der Kalibrierung der Druckfühler. In der vorliegenden Studie wurde die Messsonde ausserhalb des Uterus auf den Nullwert kalibriert, somit entsprach dieser dem Umgebungsluftdruck. Dadurch wurde gewährleistet, dass tatsächlich absolute, negative Druckwerte erreicht werden konnten. HIRSBRUNNER et al. (1998) kalibrierten die Druckfühler einige Zeit nach der Einbringung in den Uterus, wodurch der Nullwert dem Uterusdruck zum Zeitpunkt der Kalibration entsprach. So können nur die Druckwertänderungen zum Ausgangsuterusdruck und nicht die zum Umgebungsdruck aufgezeichnet werden. In den meisten anderen Studien wurde der Zeitpunkt beziehungsweise Ort der Kalibration nicht angegeben. Aufgrund der Eingewöhnungsphase sollte ausgeschlossen werden können, dass es durch die Sonde anfänglich zu einer irritationsbedingten Druckerhöhung kam und der registrierte Druckabfall die Rückkehr zu den normalen Verhältnissen darstellt.

### 7.2.3 Wirkungszeitraum der Medikamente

Der Wirkungszeitraum wurde durch signifikante Druckänderungen der Zeitabschnitte 2 bis 7 im Vergleich zum Zeitabschnitt 1 vor der Medikamentenapplikation definiert. Hierbei konnte bei allen Medikamenten eine Wirkung festgestellt werden. Im Östrus zeigte sich immer eine länger anhaltende Druckerhöhung als im Diöstrus.

**Carbetocin** war das Uterotonikum mit der am längsten dauernden Wirkung sowohl im Östrus mit 75 Minuten als auch im Diöstrus mit 60 Minuten. Anschliessend hatte es als einziger Wirkstoff im Diöstrus keinen Druckabfall unter das Ausgangsniveau zur Folge. Beim Rind gab es bisher keine Untersuchung zur Wirkung von Carbetocin im Zyklus. Vierzehn bis 16 Stunden nach der Geburt bewirkte es einen einstündigen Anstieg der totalen Fläche unter der Druckkurve, die anderen Druckparameter waren unverändert (BAJCSY et al., 2006). An Myometriumsstreifen von Frauen kurz vor der Geburt steigerten Carbetocin und Oxytocin in vitro gleichermassen die kontraktile Aktivität (NORSTRÖM et al., 1990). Eine verlängerte Wirkung im Vergleich zu Oxytocin konnte an Myometriumsstreifen von Ratten beobachtet werden (ATKE und VILHARDT, 1987). Die deutlich längere Halbwertszeit von bis zu sechs Stunden für Carbetocin im Vergleich zu ein bis acht Minuten für Oxytocin bedeutet eine längere Verfügbarkeit und somit Wirkung des Carbetocin am Uterus und stützt daher das Ergebnis der vorliegenden Studie (AURICH, 2002).

**Oxytocin** zeigte die insgesamt kürzeste uterustonisierende Wirkung. Im Östrus führte es nach der Gabe zu einem Anstieg, der nur im Zeitabschnitt 2 signifikant war. Im Diöstrus bewirkte es keinen signifikanten Druckanstieg, jedoch nach 45 Minuten einen Druckabfall und negative Druckwerte bis zum Ende der Messungen. Diese geringe beziehungsweise kurzzeitige Wirkung beschrieben auch andere Autoren. So wurden in einer Studie beim Rind nach intravenöser Gabe Druckanstiege von nur ein bis drei Minuten verzeichnet (HAYS und

VANDEMARK, 1953b), in einer anderen von bis zu 27 Minuten (PATIL et al., 1980). DÖCKE (1962) konnte im Östrus verstärkte Kontraktionen feststellen, am Tag 11 des Zyklus jedoch nicht. In einer weiteren Studie bewirkte Oxytocin sowohl im Östrus als auch im Diöstrus Druckerhöhungen von nur 15 bis 20 Minuten (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c). Die kurzzeitige Wirkung von Oxytocin kann im Zusammenhang mit der ebenfalls kurzen Halbwertszeit von ein bis acht Minuten (AURICH, 2002) gesehen werden. Eine Aussage darüber, ob Oxytocin im Diöstrus tatsächlich keine uterustonisierende Wirkung hat, kann in der vorliegenden Studie jedoch nicht getroffen werden. Eine kurzzeitige Druckerhöhung von nur wenigen Minuten innerhalb des 15-minütigen Zeitabschnitts könnte, je nach Dauer und Intensität, unter Umständen nicht ausreichen, um für den gesamten Zeitabschnitt eine signifikante Druckerhöhung zu bewirken und kann somit nicht ausgeschlossen werden.

**Prostaglandin E<sub>2</sub>** erreichte nach Carbetocin die zweitlängste uterotonische Wirkung. Sie hielt im Östrus 60 Minuten an. Im Diöstrus dauerte der Anstieg 45 Minuten, wobei dort 15 Minuten später ein Druckabfall unter das Ausgangsniveau und negative Druckwerte bis zum Ende der Messung zu verzeichnen waren. In einer anderen Untersuchung wurde ebenfalls eine Drucksteigerung unter Prostaglandin E<sub>2</sub> beschrieben (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b). Sie dauerte in allen Zyklusstadien bis zu 20 Minuten an und wies im Gegensatz zur vorliegenden Studie im Diöstrus keinen folgenden Druckabfall auf. Allerdings wurde nach 30 Minuten bereits die nächste Dosis verabreicht, was einen Vergleich im relevanten Zeitraum nicht zulässt. Ähnlich waren die Ergebnisse in einer Studie nach der intravenösen Gabe von 1.25 mg, 2.5 mg und 5 mg Prostaglandin E<sub>2</sub> im Diöstrus (HIRSBRUNNER et al., 2000). Es wurde nach der Gabe auch ein signifikanter Anstieg für 45 Minuten verzeichnet. Dieses Ergebnis wurde in einer weiteren Studie mit Prostaglandin E<sub>2</sub>, die zudem andere Wirkstoffe untersuchte, bestätigt (HIRSBRUNNER et al., 2003a).

**Prostaglandin  $F_{2\alpha}$**  bewirkte eine signifikante Erhöhung des intrauterinen Drucks über einen kürzeren Zeitraum als Carbetocin und Prostaglandin  $E_2$ . In beiden Zyklusstadien folgte der Gabe ein Druckanstieg über 30 Minuten. Im Östrus war der anschliessende Druckabfall gering, so dass im Zeitabschnitt 7 statistisch erneut ein signifikant höherer Druck ermittelt werden konnte. Im Diöstrus kam es nach 45 Minuten zu einem Druckabfall bis unter das Ausgangsniveau, der bis zum Ende der Messung anhielt. Andere Untersuchungen lieferten widersprüchliche Ergebnisse. So konnte im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung teilweise kein Anstieg des Druckes im Östrus beobachtet werden, jedoch im Diöstrus (COOPER und FOOTE, 1986; STOLLA und SCHMID, 1990). In einer weiteren Untersuchung war die Wirkungsdauer in beiden Zyklusstadien mit bis zu 17 Minuten beziehungsweise 20 Minuten kürzer (PATIL et al., 1980; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b). HIRSBRUNNER et al. (1998) stellten im Diöstrus einen signifikanten Anstieg nach der Applikation für 30 Minuten fest und eine darauf folgende 1.5 Stunden dauernde Plateauphase. Dies steht im Gegensatz zu dem in dieser Studie beschriebenen Druckabfall unter das Ausgangsniveau nach 45 Minuten.

In 7.2.2 wurde bereits auf mögliche Ursachen für den Druckabfall und die negativen Druckwerte im Diöstrus unter Oxytocin, Prostaglandin  $E_2$  und Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  eingegangen. Unter dem Aspekt der Wirkungsdauer stellt sich im Weiteren die Frage, inwieweit diese Druckabfälle die therapeutische Effektivität beeinflussen. Schon bei der in dieser Studie verwendeten Messdauer von zwei Stunden nach Gabe war die Dauer der bewirkten Druckanstiege und -abfälle im Diöstrus im Falle von Prostaglandin  $E_2$  gleich, bei Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  überwog die Dauer des Druckabfalls und bei Oxytocin war sogar nur ein signifikanter Druckabfall vorzufinden. Möglicherweise könnte daher bei diesen Medikamenten eine Anwendung im Diöstrus unter der Indikation einer intrauterinen Druckerhöhung kontraindiziert sein. Im Falle einer Endometritis oder

bei anderem Inhalt würde, ausser bei Oxytocin, vorübergehend eine Tonuserhöhung zur Evakuierung des Uterus erreicht werden. Durch die anschliessende Erschlaffung würde sich jedoch noch nicht ausgestossenes Material erneut im Lumen sammeln. Hierzu sind weitere, länger dauernde Messungen nötig um festzustellen, wie lange dieser Effekt auf den intrauterinen Druck letztendlich anhält und welche therapeutischen Konsequenzen er hat.

#### **7.2.4 Vergleich der Medikamente für jeden Zeitabschnitt**

Im Zeitabschnitt 1, in dem noch keine Medikamentengabe erfolgt war, unterschieden sich die Druckmittelwerte in Abhängigkeit der zu applizierenden Wirkstoffe in beiden Zyklusstadien teilweise signifikant. Auch in anderen Studien wurden in der Kontrollperiode vor Medikamentengabe Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen verzeichnet (HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a). Es ist zu vermuten, dass diese Unterschiede natürliche Schwankungen darstellen, die auf individuellen intrauterinen Druckveränderungen der Probandinnen beruhen, beispielsweise aufgrund der Füllung oder Motorik der Verdauungsorgane in der Abdominalhöhle. Direkt nach der Medikamentengabe im Zeitabschnitt 2 waren nach Gabe von Prostaglandin E<sub>2</sub> in beiden Zyklusstadien signifikant höhere Werte festzustellen als bei den anderen Wirkstoffen. Dabei ist zu beachten, dass Prostaglandin E<sub>2</sub> als einziger Wirkstoff intravenös verabreicht wurde und daher mit einer schnelleren Anflutung zu rechnen ist, die in dem absoluten Maximalwert von  $32.9 \pm 19.45$  mm Hg resultierte.

Im Zeitabschnitt 3 fiel der intrauterine Druck in der Prostaglandin E<sub>2</sub>-Gruppe bereits wieder ab, während bei den anderen Medikamenten-Gruppen die Maximaldrücke erreicht wurden oder noch steigende Drücke zu verzeichnen waren. Der rapide Anstieg direkt nach Gabe wie auch der anschliessende steile

Abfall des Druckes nach Prostaglandin E<sub>2</sub> von Zeitabschnitt 2 zu Zeitabschnitt 3 konnte für verschiedene Dosierungen auch in anderen Studien mit intravenöser Applikation nachvollzogen werden (HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a). Bezüglich Prostaglandin F<sub>2α</sub> wurde hingegen in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie gezeigt, dass intramuskulär verabreichtes DL-Cloprostenol (HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 2003a) oder D-Cloprostenol sowie Dinoprost (HIRSBRUNNER et al., 1998) erst in den Minuten 15 bis 30 nach der Gabe den höchsten gemessenen Druck bewirkten. Folge dieser Entwicklungen war, dass ausser im Östrus zwischen Carbetocin und Prostaglandin F<sub>2α</sub> keine signifikanten Druckunterschiede im Zeitabschnitt 3 bestanden, da die Druckwerte auf ähnliches Niveau anstiegen beziehungsweise absanken.

Vom Zeitabschnitt 4 bis zum Ende der Messung waren die Druckwerte von Carbetocin in beiden Zyklusstadien gegenüber den anderen Wirkstoffen konstant höher, jedoch nicht immer signifikant. Der Uterusdruck nach Prostaglandin E<sub>2</sub> zeigte in dieser zweiten Hälfte der Messung in beiden Zyklusstadien bis auf eine Ausnahme konstant und in einigen Fällen auch signifikant niedrigere Werte als die nach der Gabe der anderen Medikamente und erreichte im Zeitabschnitt 7 den tiefsten Wert der Studie. Der Druckabfall im Zeitabschnitt 5 im Diöstrus unter Prostaglandin E<sub>2</sub> wurde in verschiedenen Dosierungen (HIRSBRUNNER et al., 2000) beschrieben.

## **7.2.5 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten in den acht Zeitabschnitten unabhängig des Medikaments**

### **7.2.5.1 Vorkommen segmentaler Druckunterschiede**

Es konnten zahlreiche signifikante Unterschiede zwischen den Drücken an den einzelnen Messpunkten vor als auch nach der Behandlung festgestellt werden.

Dies widerspricht anderen Studien, in denen bei der Verwendung einer Sonde mit mehreren Microtransducer-Druckmesspunkten (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 1999; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a) keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden. Auf der anderen Seite wurden in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie bei einer Untersuchung mit Open-End-Kathetern im Östrus höhere Druckwerte in der Zervixnähe als in der Hornspitze gefunden (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972). Zudem konnte an isolierten Uterusstreifen eine erhöhte Aktivität nahe der Hornspitze im Vergleich zum korpusnahen Hornteil in beiden Zyklusstadien festgestellt werden (KAUFMANN et al., 2008).

#### **7.2.5.2 Segmentale Druckunterschiede vor Medikation**

Im Östrus zeigten die Messpunkte P2 und P3 signifikant höhere Werte als die übrigen. P1, P4 und P6 zeigten einen ähnlichen Druckwert, P5 war signifikant tiefer als alle anderen Werte. Entsprechend der Lage der Druckmesspunkte im Uterus waren die höchsten Druckwerte folglich zentral im Hornbereich und die tiefsten im Korpus zu finden. Dies stimmt mit dem Ergebnis der Studie von Kaufmann et al. (2008) überein. Demgegenüber stellten ZEROBIN und SPORRI (1972) im Östrus höhere Druckwerte im Korpus als in Zervixnähe fest.

Im Diöstrus waren an den Messpunkten P3 und P4 die Drücke signifikant tiefer als an den übrigen. Die niedrigsten Druckwerte waren somit in der korpuswärtigen Hornhälfte zu verzeichnen, was mit den Ergebnissen der Studie von Kaufmann et al. (2008) auch in diesem Fall übereinstimmt. Dies könnte erklären, warum die Evakuierung von Inhalt aus dem Uterus in diesem Zyklusstadium meist mangelhaft ist. Vom Horn zur Zervix besteht ein Druckanstieg, der dieser entgegensteht.



Der Druck an dem Messpunkt P6 in der Zervix war mit  $10.4 \pm 17.91$  mm Hg im Östrus höher als mit  $3.6 \pm 19.40$  mm Hg im Diöstrus. Dies widerspricht den Erwartungen, da im Östrus der Spermientransport, die Entleerung von Uterusinhalt sowie die Passage durch die Zervix, wie z. B. bei einer Besamung, erleichtert sein sollten. Folglich scheint die Durchgängigkeit der Zervix nicht alleine durch den in der vorliegenden Studie intraluminal gemessenen Druckwert beeinflusst zu werden.

In logischer Übereinstimmung mit den Vorgängen im Östrus und Diöstrus zeigte sich hingegen die unterschiedliche segmentale Druckverteilung. So war im Östrus ein höherer Druck im Hornbereich als im Zervixbereich festzustellen und im Diöstrus bestanden umgekehrte Verhältnisse. Sie sind vor allem auf den Aktivitätsunterschied an den Messpunkten im Hornbereich zurückzuführen, die im Vergleich der beiden Zyklusstadien die grössten Differenzen aufwiesen. Somit wird nachvollziehbar, dass für die Entleerung des Uterus im Östrus ein Druckgefälle von den Hörnern bis in die Zervix wichtiger ist als der alleinige Druckwert in der Zervix. Bei höheren Druckwerten in Zervixnähe als im Hornbereich, wie sie von ZEROBIN und SPÖRRI (1972) beschrieben wurden, wäre eine Entleerung nicht möglich, zumal die Hörner aufgrund der widderhornartigen Form des Uterus tiefer liegen als die Zervix.

#### **7.2.5.3 Segmentale Druckunterschiede nach Medikation**

Im Östrus kam es nach der Medikamentengabe, unabhängig vom applizierten Medikament, an allen Messpunkten zu einem Druckanstieg. Die Druckverhältnisse zwischen den Messpunkten blieben im Vergleich zum physiologischen Zustand weitgehend gleich, nur P5 zeigte nun auch, wie schon zuvor P6, fast ausnahmslos signifikant niedrigere Druckwerte als die übrigen Messpunkte. Folglich waren die höchsten Druckwerte weiterhin zentral im Horn

zu finden, zur Hornspitze und dem Korpus hin nahm der Druck ab, im Korpus- und Zervixbereich war er einheitlich am tiefsten.

Im Diöstrus kam es im Gegensatz zum Östrus zu einer Verschiebung der Druckverhältnisse zwischen den Messpunkten. Direkt nach der Medikation stiegen die intrauterinen Drücke an P1 bis P4 an, wohingegen der Druck an P5 signifikant und an P6 nicht signifikant abfiel. P1 bis P4 waren infolgedessen auf ähnlichem Niveau und signifikant höher als P5 und P6. Im weiteren Verlauf sanken alle Werte bis unter das Ausgangsniveau ab. Die Medikation führte folglich zu höheren Druckwerten im gesamten Hornbereich, während die Werte im Korpus- und Zervixbereich abnahmen.

Wie beim Vergleich der physiologischen Druckverhältnisse scheint es, als würden auch Drucksteigerungen unter Medikation massgeblich von den Drücken an den Messpunkten im Hornbereich getragen. Im Östrus stieg zwar der Druck an allen Messpunkten an, an P5 und P6 jedoch nicht so stark wie an den anderen Messpunkten. Im Diöstrus betraf der Anstieg sogar nur P1 bis P4, wohingegen an P5 und P6 ein Druckabfall stattfand. Bei den physiologischen segmentalen Druckverhältnissen wurde bereits festgehalten, dass dieses Druckgefälle von den Hörnern zum Zervixbereich grundlegend zu sein scheint, um Inhalt aus den Hörnern in Richtung Zervix und letztlich aus dem Uterus zu transportieren. Ebenfalls von Vorteil sollte ein geringerer Druck in der Zervix sein, wobei die Durchgängigkeit der Zervix, wie ebenfalls bereits diskutiert, scheinbar nicht alleine durch den intraluminal gemessenen Druckwert beeinflusst wird. Um diesen Zusammenhang abzuklären, wäre eine weitere Studie sinnvoll, die die tatsächliche Durchgängigkeit und die Druckwerte untersucht.

### **7.2.6 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten zwischen dem Zeitabschnitt vor der Medikation und dem Zeitabschnitt 3 nach der Medikation unabhängig des Medikaments**

In beiden Zyklusstadien kam es beim Vergleich der Zeitabschnitte nach der Medikamentengabe kaum zu Änderungen der Druckverhältnisse zwischen den Messpunkten. Die Verhältnisse zwischen den Zeitabschnitten 1 und 3 unabhängig des Medikaments entsprechen somit den Beschreibungen in 7.4.5.2 und 7.4.5.3.

### **7.2.7 Vergleich der intrauterinen Drücke an den sechs Messpunkten zwischen dem Zeitabschnitt vor der Medikation und dem Zeitabschnitt 3 nach der Medikation in Abhängigkeit des Medikaments**

Bei **Carbetocin** konnte im Östrus an allen Messpunkten ein Druckanstieg beobachtet werden, nur an P6 war dieser nicht signifikant. Im Diöstrus stiegen die Drücke an P1 bis P4 signifikant an, jedoch änderten sich P5 und P6 nicht signifikant. Carbetocin scheint folglich in beiden Zyklusständen vor allem im Hornbereich wirksam zu sein. Diese Druckgefälle von den Hörnern in Richtung Zervix sollten einer Entleerung des Uterus zuträglich sein.

Bei **Oxytocin** kam es im Östrus zu einem Druckanstieg an allen Messpunkten, jedoch war dieser nur an P2 und P3 signifikant. Im Diöstrus stiegen die Drücke an P1 bis P4 signifikant an, an P5 und P6 fielen sie jedoch signifikant ab. Oxytocin scheint seine Wirkung ebenfalls hauptsächlich im Hornbereich zu entfalten und im Diöstrus im Zervixbereich eine negative Wirkung auf den Druck zu haben, was für eine Entleerung des Uterus von Vorteil sein sollte. Allerdings ist die Wirkungsdauer und -intensität nur gering.

Bei **Prostaglandin E<sub>2</sub>** war der Druckanstieg im Östrus an allen Messpunkten ausser an P6 signifikant. Im Diöstrus stiegen die Drücke ebenfalls an allen Messpunkten, an P3 und P6 jedoch nicht signifikant. Es scheint folglich eine

drucksteigernde Wirkung am gesamten Uterus zu besitzen. An isoliertem Myometrium vom menschlichen graviden Uterus (CORNELY und HACKBARTH, 1978; SCHÄFER und ZAHRADNIK, 2003) und beim hochtragenden Meerschweinchen (CORNELY und HACKBARTH, 1979) bewirkte Prostaglandin E<sub>2</sub> eine Relaxation der Zervix verbunden mit einer erhöhten Aktivität des restlichen Uterus. Beim Rind führte es zu einem schnelleren Geburtsablauf (HIRSBRUNNER et al., 2007). Diese selektive Wirkung konnte in der vorliegenden Studie nicht nachvollzogen werden, allerdings wurde die Untersuchung nur während Östrus und Diöstrus durchgeführt. Ob Prostaglandin E<sub>2</sub> beispielsweise einen Vorteil bei der Entfernung von pathologischem Inhalt aus der Gebärmutter oder der Aborteinleitung bietet, muss im entsprechenden Reproduktionszustand und den gegebenen Bedingungen untersucht werden. So wurde in einer Studie die erfolgreiche Entfernung von Mumien beim Rind nach der mehrmaligen Gabe von Prostaglandin E<sub>2</sub> beschrieben (HIRSBRUNNER et al., 2004).

Nach der Gabe von **Prostaglandin F<sub>2α</sub>** kam es im Östrus zu einem Anstieg des Druckes an P1 bis P5, der nur an P1 und P4 signifikant war. Auch im Diöstrus stiegen die Drücke an P1 bis P4 signifikant an. P5 fiel signifikant und P6 nicht signifikant ab. Prostaglandin F<sub>2α</sub> scheint ebenfalls verstärkt im Hornbereich eine druckerhöhende Wirkung zu haben und im Korpus- und Zervixbereich im Diöstrus zu Druckabfällen zu führen.

Zusammenfassend konnte bezüglich der segmentalen Druckveränderungen vom Zeitabschnitt 1 zu 3 festgehalten werden, dass im Östrus der Druck an allen Messpunkten meist signifikant anstieg. Daher ist anzunehmen, dass die vier verwendeten Uterotonika im Östrus auf alle Abschnitte des Uterus eine uterustonisierende Wirkung haben, wenn auch diese ausserhalb des Hornbereichs seltener signifikant und damit weniger deutlich war. Im Diöstrus kam es im Hornbereich bei P1 bis P4 immer zu einem Druckanstieg, welcher nur bei P4 unter

Prostaglandin  $E_2$  nicht signifikant war. Im Korpus- und Zervixbereich an P5 und P6 unterschied sich die Reaktion deutlich. Unter Oxytocin zeigte sich an P5 und P6 sowie unter Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  an P5 ein signifikanter Druckabfall. Unter Prostaglandin  $E_2$  kam es an P5 zu einem signifikanten Druckanstieg, die übrigen Werte änderten sich nicht signifikant. Korpus und Zervix reagierten im Diöstrus selten, teils sogar umgekehrt auf die Uterotonika als die Hörner. Die Frage, ob die vier Uterotonika eine segmental unterschiedliche Wirkung besitzen und ob diese bei der Therapie von Bedeutung sein könnte, konzentriert sich aufgrund der teils gegensätzlichen Wirkung an den Messpunkten P5 und P6 im Diöstrus auf selbige. Es fällt auf, dass gerade Oxytocin und Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , die bereits als die beiden schwächeren Uterotonika eruiert werden konnten, die signifikanten Druckabfälle im Korpus- und Zervixbereich bewirkten. Für eine Tonisierung des Uterus scheint ihre allgemein schwächere Wirkung im Vergleich zu den anderen Medikamenten nachteilig zu sein. Ist eine Entleerung das Ziel, so gilt dies zwar ebenfalls, jedoch könnte sich der Druckabfall in der Zervix möglicherweise positiv auf die Entleerung auswirken. Auch hier kann erst eine Untersuchung, die den intraluminalen Druck in Zusammenhang mit der Durchgängigkeit der Zervix setzt, Klarheit bringen.

## **7.3 Kontraktionswellenfrequenz**

### **7.3.1 Physiologische Kontraktionswellenfrequenz**

Im Östrus konnte mit  $7.5 \pm 2.89$  Kontraktionen / 15 Minuten eine signifikant höhere Frequenz der Kontraktionswellen als im Diöstrus mit  $5.2 \pm 3.02$  Kontraktionen / 15 Minuten nachgewiesen werden. Die meisten anderen Studien wiesen übereinstimmend ebenfalls im Östrus eine höhere Frequenz als im Diöstrus nach (HAYS und VANDEMARK, 1953a; PATIL et al., 1980; SCHMID und STOLLA, 1988; AL-EKNAH und NOAKES, 1989; HIRSBRUNNER et al.,

2002). In einem Fall war die Kontraktionsfrequenz im Diöstrus höher (COOPER und FOOTE, 1986), in einem anderen war sie je nach Zeitpunkt im Diöstrus annähernd gleich hoch oder höher (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a). Die in der vorliegenden Untersuchung aufgezeichnete höhere Kontraktionsfrequenz im Östrus kann neben den Druckmittelwerten als ein weiteres Zeichen erhöhter uteriner Aktivität im Östrus im Vergleich zum Diöstrus gewertet werden.

Bei dem Vergleich der Kontraktionswellenfrequenz waren die Werte im Östrus in anderen Studien meistens höher als in der vorliegenden Untersuchung (HAYS und VANDEMARK, 1953a; PATIL et al., 1980; COOPER und FOOTE, 1986; SCHMID und STOLLA, 1988; AL-EKNAH und NOAKES, 1989). In einer Studie hingegen lag die Kontraktionsfrequenz mit 6 Kontraktionen / 30 Minuten in einzelnen untersuchten Abschnitten darunter (HIRSBRUNNER et al., 2002), die höchste Frequenz betrug 4 - 4.5 Kontraktionen / Minute (HAYS und VANDEMARK, 1953a). Auch im Diöstrus waren die Frequenzen fast ausnahmslos höher (HAYS und VANDEMARK, 1953a; PATIL et al., 1980; COOPER und FOOTE, 1986; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; SCHMID und STOLLA, 1988; HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 1999; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a) und erreichten bis zu 2.5 - 3 Kontraktionen / Minute (HAYS und VANDEMARK, 1953a). Lediglich in einer Untersuchung lagen die festgestellten Frequenzen im Diöstrus mit  $1.2 \pm 0.5$  Kontraktionen / Stunde unter denen der vorliegenden Studie (AL-EKNAH und NOAKES, 1989). Die Unterschiede in der Kontraktionsfrequenz könnten im Zusammenhang mit der Methode der Auswertung stehen, da in den verschiedenen Studien kein einheitlicher Auswertungsansatz angewandt, beziehungsweise dieser nicht angegeben wurde. So definierten Hirsbrunner et al. (1998, 1999, 2000, 2002, 2003a) eine Druckwelle als Anstieg des intrauterinen Druckes um mehr als 7 mm Hg über den Basisdruck der Zeitperiode, während in der vorliegenden

Untersuchung ein Ausschlag von mindestens 15 mm Hg sowie weitere Bedingungen (siehe 5.2.5.5) erfüllt sein mussten.

Zudem wurde in allen Fällen die Zählung der Kontraktionswellen manuell durchgeführt. Daher ist davon auszugehen, dass die Auswertung, auch in Abhängigkeit von der Qualität der Aufzeichnung und der Darstellungsgrösse der Druckmesskurven, subjektiven Faktoren unterlag.

### **7.3.2 Vergleich der Kontraktionswellenfrequenz vor und nach Medikamentengabe**

Anhand der in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Daten konnten sowohl im Östrus als auch im Diöstrus teilweise signifikante Veränderungen der Kontraktionswellenfrequenz zwischen Zeitabschnitten vor und nach der Medikamentengabe festgestellt werden. In einigen Studien wurde nach der Gabe von Oxytocin (HAYS und VANDEMARK, 1953b; PATIL et al., 1980; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c) ein Anstieg der Frequenz beschrieben, welcher in der vorliegenden Studie in beiden Zyklusständen nicht nachvollzogen werden konnte. Hingegen wurde übereinstimmend mit der Untersuchung von RODRIGUEZ-MARTINEZ et al. (1987b) ein Anstieg nach Prostaglandin E<sub>2</sub> im Östrus und Diöstrus festgestellt. Im Falle von Prostaglandin F<sub>2α</sub> wurden Anstiege der Frequenz registriert (PATIL et al., 1980; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987b), die jedoch nur im Diöstrus in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie sind. In einem Fall wurden nach der Gabe von Prostaglandin F<sub>2α</sub> Frequenzsteigerungen im Diöstrus, nicht aber im Östrus beobachtet (STOLLA und SCHMID, 1990). In weiteren Studien wurden im Diöstrus weder nach Prostaglandin F<sub>2α</sub> (HIRSBRUNNER et al., 1998) noch nach Prostaglandin E<sub>2</sub> (HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a) Frequenzänderungen registriert, obwohl signifikante Änderungen des Drucks

vorlagen. Ob generell Frequenzänderungen nach der Medikation auftreten und ob diese bei den einzelnen Medikamenten individuell unterschiedlich sind, konnte bei Betrachtung der Literatur und der vorliegenden Studie nicht geklärt werden. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind sehr uneinheitlich und lassen keinen eindeutigen Schluss zu. Zudem lässt sich nur in wenigen Fällen ein Zusammenhang mit den Druckveränderungen herstellen. Vergleicht man bei den vier Medikamentengruppen in den ausgewerteten Zeitabschnitten 2, 3 und 6 die Druckänderungen (Tab. 7) mit den Kontraktionsfrequenzänderungen (Abb. 15, 16), so finden sich in 19 der 24 betrachteten Zeiträume (je drei Zeitabschnitte bei vier Medikamenten in zwei Zyklusstadien) signifikante Änderungen von Druck oder Frequenz, doch nur in sieben Fällen besteht sowohl eine übereinstimmende signifikante Veränderung des Drucks als auch der Frequenz. Auch dies deutet darauf hin, dass die Medikation keine eindeutige Auswirkung auf die Frequenz zu haben scheint.

#### **7.4 Richtung der Kontraktionswellen**

Nach dem Auswertungsansatz 1 war nur bei vier und nach dem Auswertungsansatz 2 nur bei 18 von 96 Untersuchungsintervallen eine Zuordnung der Richtung möglich. Diese Untersuchungsintervalle befanden sich in 11 Messungen, die ausschliesslich im Östrus lagen. Ursache hierfür war, dass die im Östrus allgemein ausgeprägteren Druckveränderungen ausreichend Merkmale aufwiesen, um die gleiche Kontraktionswelle an mehreren Messpunkten eindeutig identifizieren zu können.

Entsprechend dem Auswertungsansatz 1, bei dem die Richtung der Kontraktionswellen anhand von mindestens vier Messpunkten bestätigt werden musste, konnten nur vier Intervalle aus zwei Messungen ausgewertet werden. Diese wiesen alle Kontraktionswellen in tubo-zervikaler Richtung auf. Die



Auswertung der übrigen Intervalle war aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Es war keine ausreichende Anzahl an Wellen vorhanden, die Wellen erstreckten sich über zu wenige Messpunkte oder sie wiesen weder eine tubo-zervikale noch ein zerviko-tubale Abfolge an den Messpunkten auf.

Entsprechend dem Auswertungsansatz 2, bei dem nur zwei Messpunkte verwendet wurden, um die Richtung der Kontraktionswellen festzulegen, konnten insgesamt 18 Intervalle ausgewertet werden. Vor der Medikation konnten in den Intervallen hauptsächlich tubo-zervikale Kontraktionswellen (7/11), aber auch solche in beide Richtungen (4/11) festgestellt werden. Nach der Medikation waren in den Intervallen weiterhin vermehrt tubo-zervikale Kontraktionswellen (4/7), aber auch solche in beide Richtungen (2/7) sowie eine in zerviko-tubaler Richtung abzulesen. In zwei Studien (ZEROBIN und SPÖRRI, 1972; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a) wurden zu Beginn des Östrus Kontraktionswellen in beiden Richtungen gefunden, später im Östrus verliefen die regelmässigen Kontraktionswellen zerviko-tubal. Daraus wurde gefolgert, dass sie dem Samentransport dienen. Während in der vorliegenden Untersuchung im Östrus zumindest zum geringeren Teil auch Kontraktionswellen in beiden Richtungen gefunden wurden, so waren zu keinem Zeitpunkt vermehrt zerviko-tubale Kontraktionswellen vorhanden. Zu beachten ist, dass in beiden oben genannten Studien Messapparaturen mit nur zwei Druckmesspunkten benutzt wurden. Bei der Verwendung von zwei Druckmesspunkten besteht immer die Möglichkeit aus regelmässig auftretenden Wellen eine Richtung abzuleiten, je nachdem an welchem der Punkte die Welle zuerst auftritt. Die vorliegende Studie zeigte jedoch mit Hilfe der beiden Auswertungsansätze, dass bei der Betrachtung weiterer Messpunkte auf der Strecke zwischen den beiden äussersten Messpunkten nur selten eine klare Abfolge abzulesen war. Dies stellt die Ableitung einer Richtung der Kontraktionswellen aus nur zwei Messpunkten in Frage. HIRSBRUNNER et al. (2003a) resümierten, dass sie in keiner ihrer Studien (HIRSBRUNNER et al.

1998, HIRSBRUNNER et al. 1999, HIRSBRUNNER et al. 2000) im Diöstrus eine Richtung festlegen konnten, da sich die Signale der drei Druckmesspunkte nicht signifikant unterschieden. In der vorliegenden Studie konnten ebenfalls keine Intervalle aus dem Diöstrus ausgewertet werden, da die Muster der Kontraktionen nicht ausreichten, um sie an den einzelnen Messpunkten wieder zu erkennen.

Zu bemerken ist, dass bei den auswertbaren Messungen aus dem Östrus Kontraktionswellen oftmals annähernd gleichzeitig an allen oder zumindest mehreren Messpunkten zu verzeichnen waren. Zwar konnte, wie oben beschrieben, anhand ihrer zeitlichen Abfolge keine eindeutige Kontraktionswellenrichtung festgelegt werden, eine koordinierte Aktivität wurde damit aber beobachtet.

## **7.5 Eignung der Methode**

Das in der vorliegenden Studie verwendete Microtransducer-Messsystem war in der Anwendung praktikabel und lieferte zuverlässig die intrauterinen Druckwerte. Dies unterstreicht, dass die Methode sowohl in der Humanmedizin (STEER et al., 1978) als auch in der Tiermedizin (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987a; SCHMID und STOLLA, 1988) aufgrund ihrer minimalen Grösse und der damit verbundenen geringen Invasivität und Artefaktgefahr gut geeignet zu sein scheint. Bei der klinischen Untersuchung der Tiere und den Ultraschalluntersuchungen der Ovarien und des Uterus konnten in keinem Fall Anzeichen einer Endometritis und bei der Adspektion kein vermehrter Vaginalausfluss festgestellt werden. Eine massive Reizung des Endometriums durch die Messeinrichtung oder eine Infektion ist deshalb unwahrscheinlich. Eine sonographische oder bakteriologische Abschlussuntersuchung wurde nicht durchgeführt, jedoch wurden fünf der Probandinnen wieder trächtig, eine musste wegen Klauenproblemen geschlachtet werden. Die Bedenken von AL-EKNAH und NOAKES (1989) bezüglich der

Entstehung von Endometritiden konnten somit nicht nachvollzogen werden. Bezüglich der von ihnen postulierten ungenauen Lokalisation der Messeinrichtung ist festzuhalten, dass mittels der in 5.2.4.4 beschriebenen Methode die Messsonde immer auf die gleiche Art am äusseren Muttermund fixiert wurde. Eine durch Tonus oder Kontraktion bedingte Änderung der Uterusgrösse und die natürlichen Grössenunterschiede der Uteri der Probandinnen könnten bedingen, dass vor allem die in Richtung Hornspitze gelegenen Messpunkte nicht immer in der anatomisch exakt gleichen Position zu liegen kamen. Es ist aber davon auszugehen, dass der Messpunkt 6 aufgrund seiner Nähe zum Fixpunkt immer in der Zervix lag. Folglich kann die angewandte Methode zur Untersuchung des intrauterinen Drucks anhand der Erfahrungen der vorliegenden Untersuchung und anderer Studien (AKERLUND et al., 1978; RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 1987c; SCHMID und STOLLA, 1988; STOLLA und SCHMID, 1990; HIRSBRUNNER et al., 1998; HIRSBRUNNER et al., 1999; HIRSBRUNNER et al., 2000; HIRSBRUNNER et al., 2003a) als geeignet betrachtet werden. Insbesondere ist es mit dieser Messapparatur möglich, auch Aussagen über segmentale Druckunterschiede in den einzelnen Abschnitten des Uterus zu machen.

## **7.6 Schlussbemerkungen**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der physiologischen Uterusmotorik und der Wirkung verschiedener gängiger Uterotonika auf diese. Bei der segmentalen Betrachtung der Druckwerte unter besonderer Berücksichtigung der Zervix galt es auch zu eruieren, ob bestimmte Uterotonika beim Einsatz in der Praxis, vornehmlich im Hinblick auf die Evakuierung des Uterus zur Therapie von Endometritiden, Vorteile böten. Carbetocin zeigte in beiden Zyklusstadien die am längsten dauernde Wirkung bei einer vergleichsweise deutlichen Druckerhöhung. Ausserdem hatte es als einziger

Wirkstoff im Diöstrus keinen Druckabfall unter das Ausgangsniveau bis zum Ende der Untersuchungsperiode zur Folge. Es ist somit als das potenteste Uterotonikum der vorliegenden Untersuchung anzusehen. In beiden Zyklusstadien verursachte Prostaglandin E<sub>2</sub> bei jeweils 15 Minuten kürzerer Wirkdauer als Carbetocin eine besonders starke initiale Druckerhöhung. Es scheint daher im Östrus eine Alternative darzustellen, um eine möglichst langdauernde und vor allem initial starke Tonuserhöhung hervorzurufen. Im Diöstrus hingegen gilt dies, aufgrund des starken Druckabfalls unter das Ausgangsniveau von der 61. Minute nach der Gabe bis zum Messungsende, nicht. Auch der Einsatz von Oxytocin und Prostaglandin F<sub>2α</sub> als Uterotonika im Diöstrus scheint wenig effektiv, möglicherweise sogar kontraindiziert, da bei diesen die Dauer der Periode mit Druckwerten unter dem Ausgangsdruckniveau die der Periode mit Druckwerten darüber übertraf. Dieser Effekt wurde in keiner anderen Studie beschrieben und bedarf weiterer Untersuchungen mit längeren Messzeiträumen. Die selektive uterustonisierende und zervixrelaxierende Wirkung des Prostaglandin E<sub>2</sub> konnte weder im Östrus noch im Diöstrus nachvollzogen werden. Auch konnte generell zwischen den verschiedenen Medikamenten kein bedeutender segmentaler Druckunterschied festgestellt werden. Alle bewirkten verstärkt im Hornbereich eine Druckerhöhung.

## 8 Literaturverzeichnis

AKERLUND, M., L. P. BENGTSSON und U. ULMSTEN (1978): Recording of myometrial activity in the non-pregnant human uterus by a micro-transducer catheter. *Acta Obstet. Gyn. Scan.* 57, 429-433.

AL-EKNAH, M. M. und D. E. NOAKES (1989): Uterine activity in cows during the oestrous cycle, after ovariectomy and following exogenous oestradiol and progesterone. *Brit. Vet. J.* 145, 328-336.

ATKE, A. und H. VILHARDT (1987): Uterotonic activity and myometrial receptor affinity of 1-deamino-1-carba-2-tyrosine(O-methyl)-oxytocin. *Acta Endocrinol.-Cop.* 115, 155-160.

AURICH, J. E. (2002): Endokrinpharmakologie. In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, Hrsg. FREY, H.-H. und W. LÖSCHER, 2. Auflage. Enke Verlag, Stuttgart, 280-317.

BAJCSY, A. C., O. SZENCI, A. DOORNENBAL, G. C. VAN DER WEIJDEN, C. CSORBA, L. KOCSIS, I. SZUCS, S. OSTGARD und M. A. TAVERNE (2005): Characteristics of bovine early puerperal uterine contractility recorded under farm conditions. *Theriogenology* 64, 99-111.

BAJCSY, A. C., O. SZENCI, G. C. VAN DER WEIJDEN, A. DOORNENBAL, F. MAASSEN, J. BARTYIK und M. A. TAVERNE (2006): The effect of a single oxytocin or carbetocin treatment on uterine contractility in early postpartum dairy cows. *Theriogenology* 65, 400-414.

BASS, P. und M. R. CALLANTINE (1964): Simultaneous recording of electrical and mechanical activity of the uterus in the unanaesthetized animal. *Nature* 203, 1367-1368.

BASS, P. und J. N. WILEY (1965): Electrical and extraluminal contractile-force activity of the duodenum of the dog. *Am. J. Dig. Dis.* 10, 183-200.

BASS, P. und J. N. WILEY (1972): Contractile force transducer for recording muscle activity in unanesthetized animals. *J. Appl. Phys.* 32, 567-570.

BICALHO, R. C., K. N. GALVAO, C. L. GUARD und J. E. SANTOS (2008): Optimizing the accuracy of detecting a functional corpus luteum in dairy cows. *Theriogenology* 70, 199-207.

BLANDAU, R. J. und P. VERDUGO (1976). An overview of gamete transport-comparative aspects. In: *Ovum transport and fertility regulation*, Eds. HARPER, M. J. K., P. C. J. ADAMS und E. M. CANTINHO. Scriptor, Kopenhagen, 138-146.

BOGACKI, M., W. J. SILVIA, R. REKAWIECKI und J. KOTWICA (2002): Direct inhibitory effect of progesterone on oxytocin-induced secretion of prostaglandin F<sub>2α</sub> from bovine endometrial tissue. *Biol. Reprod.* 67, 184-188.

BOSTEDT, H. (2005): Genitaltrakt. In: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, 6. Auflage, Hrsg. W. Kraft und U. M. Dürr. Schattauer, Stuttgart, 220-240.

BOSTEDT, H. (2006): Grundlagen für die Fortpflanzung. In: Fruchtbarkeitsmanagement beim Rind, 5. Auflage. DLG-Verlag, Frankfurt, 41-80.

BREEVELD-DWARKASING, V. N., J. M. TE KOPPELE, R. A. BANK, G. C. VAN DER WEIJDEN, M. A. TAVERNE und F. M. VAN DISSEL-EMILIANI (2003): Changes in water content, collagen degradation, collagen content, and concentration in repeated biopsies of the cervix of pregnant cows. Biol. Reprod. 69, 1608-14.

BURGER, K., F. FAHRENHOLZ und G. GIMPL (1999): Non-genomic effects of progesterone on the signaling function of g protein-coupled receptors. Febs. Lett. 464, 25-29.

BURTON, M. J., H. E. DZIUK, M. L. FAHNING und R. ZEMJANIS (1987): Myometrial activity during natural and dexamethasone-induced parturition in the cow. Am. J. Vet. Res. 48, 37-44.

CARSTEN, M. E. (1974): Prostaglandins and oxytocin: Their effects on uterine smooth muscle. Prostaglandins 5, 33-40.

CARSTEN, M. E. und J. D. MILLER (1981): Prostaglandin E<sub>2</sub> receptor in the myometrium: distribution in subcellular fractions. Arch. Biochem. Biophys. 212, 700-704.

COOPER, M. D. und R. H. FOOTE (1986): Effect of oxytocin, prostaglandin F<sub>2α</sub> and reproductive tract manipulations on uterine contractility in Holstein cows on days 0 and 7 of the estrous cycle. J. Anim. Sci. 63, 151-161.

CORNELY, M. und I. HACKBARTH (1978): Beobachtungen über Prostaglandineffekte an Myometriumsstreifen vom menschlichen graviden Uterus in vitro. Einfluss von Diclofenac auf Prostaglandin-induzierte Kontraktionen. Z. Geburtsh. Perinatol. 182, 358-366.

CORNELY, M. und I. HACKBARTH (1979): Die Wirkung von PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2α</sub> auf zirkuläre und longitudinale Muskelstreifen verschiedener Uterussegmente des Meerschweinchens in vitro. Arch. Gynecol. 227, 83-95.

COSTINE, B. A., E. K. INSKEEP, K. P. BLEMINGS, J. A. FLORES und M. E. WILSON (2007): Mechanisms of reduced luteal sensitivity to prostaglandin F<sub>2α</sub> during maternal recognition of pregnancy in ewes. Domest. Anim. Endocrinol. 32, 106-21.

CROSS, D. T. und O. J. GINTHER (1988): Uterine contractions in nonpregnant and early pregnant mares and jennies as determined by ultrasonography. J. Anim. Sci. 66, 250-254.

DÖCKE, F. (1962): Untersuchungen zur Uteruskontraktilität. Arch. Exp. Vet. Med. 16, 1205-1309.

DUCHENS, M., G. FREDRIKSSON, H. KINDAHL und S. AIUMLAMAI (1993): Effect of intracervical administration of a prostaglandin E<sub>2</sub> gel in pregnant and non-pregnant heifers. Vet. Rec. 133, 546-549.



DURAS, M., J. MLYNARCZUK und J. KOTWICA (2005): Non-genomic effect of steroids on oxytocin-stimulated intracellular mobilization of calcium and on prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and  $E_2$  secretion from bovine endometrial cells. Prostag. Oth. Lipid M. 76, 105-116.

EHRENREICH, H., M. RUSSE, D. SCHAMS, J. HAMMERL und A. HERZ (1985): An opioid antagonist stimulates myometrial activity in early postpartum cows. Theriogenology 23, 309-324.

EILER, H., F. M. HOPKINS, C. S. ARMSTRONG-BACKUS und W. A. LYKE (1984): Uterotonic effect of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and oxytocin on the postpartum cow. Am. J. Vet. Res. 45, 1011-1014.

ELLWOOD, D. A., M. D. MITCHELL, A. B. ANDERSON und A. C. TURNBULL (1980): Specific changes in the in vitro production of prostanoids by the ovine cervix at parturition. Prostaglandins 19, 479-88.

FINN, C. A. und D. G. PORTER (1975): Mechanical activity: Methodology. In: The uterus, Handbooks in Reproductive Biology. Ed. C. A. Finn, ELEK Science, London, 173-179.

FUCHS, A. R., O. BEHRENS, H. HELMER, C. H. LIU, C. M. BARROS und M. J. FIELDS (1990): Oxytocin and vasopressin receptors in bovine endometrium and myometrium during the estrous cycle and early pregnancy. Endocrinology 127, 629-636.

FUCHS, A. R., R. IVELL, P. A. FIELDS, S. M. CHANG und M. J. FIELDS (1996): Oxytocin receptors in bovine cervix: distribution and gene expression during the estrous cycle. *Biol. Reprod.* 54, 700-708.

FUCHS, A. R., L. G. GRADDY, A. A. KOWALSKI und M. J. FIELDS (2002): Oxytocin induces PGE<sub>2</sub> release from bovine cervical mucosa in vivo. *Prostag. Oth. Lipid M.* 70, 119-129.

GAJEWSKI, Z., R. THUN, R. FAUNDEZ und Z. BORYCZKO (1999): Uterine motility in the cow during puerperium. *Reprod. Domest. Anim.* 34, 185-191.

GARCIA-VILLAR, R., P. G. MARNET, M. P. LAURENTIE und P. L. TOUTAIN (1987): Fenprostalene in cattle: Evaluation of oxytocic effects in ovariectomized cows and abortion potential in a 100-day pregnant cow. *Theriogenology* 28, 467-480.

GERMAN, J. G. (1966): Eine Dreikanal-Hysterographie bei Kühen. *Veterinariya* 43, 99.

GILLETTE, D. D. und L. HOLM (1963): Prepartum to postpartum uterine and abdominal contractions in cows. *Am. J. Physiol.* 204, 1115-1121.

GRIFFIN, P. G. und O. J. GINTHER (1990): Uterine contractile activity in mares during the estrous cycle and early pregnancy. *Theriogenology* 34, 47-56.

HAFEZ, E. S. E. und B. HAFEZ (2000): Anatomy of female reproduction. In: *Reproduction in farm animals*, Eds. HAFEZ, E. S. E. und B. HAFEZ, 7. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 13-29.

HAMMERL, J., F. HERMANN und M. RÜSSE (1990): Einfluss von 3,4-Dihydroxybenzylamin (DHBA) auf das Myometrium des Rindes in vitro. Deut. Tierarztl. Woch. 97, 411-414.

HAYS, R. L. und N. L. VANDEMARK (1953a): Spontaneous motility of the bovine uterus. Am. J. Physiol. 172, 553-556.

HAYS, R. L. und N. L. VANDEMARK (1953b): Effects of oxytocin and epinephrine on uterine motility in the bovine. Am. J. Physiol. 172, 557-560.

HIRSBRUNNER, G., U. KUPFER, H. BURKHARDT und A. STEINER (1998): Effect of different prostaglandins on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. Theriogenology 50, 445-455.

HIRSBRUNNER, G., B. KNUTTI, H. BURKHARDT, U. KÜPFER und A. STEINER (1999): Effect of two dosages of d-cloprostenol on intrauterine pressure and uterine motility during dioestrus in experimental cows. J. Vet. Med. A. 46, 345-352.

HIRSBRUNNER, G., R. EICHER, U. KUPFER, H. BURKHARDT und A. STEINER (2000): Effect of different doses of prostaglandin E<sub>2</sub> on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. Theriogenology 54, 291-303.

HIRSBRUNNER, G., B. KNUTTI, I. LIU, U. KUPFER, G. SCHOLTYSIK und A. STEINER (2002): An in vitro study on spontaneous myometrial contractility in the cow during estrus and diestrus. Anim. Reprod. Sci. 70, 171-180.

HIRSBRUNNER, G., B. KNUTTI, U. KUPFER, H. BURKHARDT und A. STEINER (2003a): Effect of prostaglandin E<sub>2</sub>, dl-cloprostenol, and prostaglandin E<sub>2</sub> in combination with d-cloprostenol on uterine motility during diestrus in experimental cows. Anim. Reprod. Sci. 79, 17-32.

HIRSBRUNNER, G., M. REIST, C. KELLER und A. STEINER (2003b): An in vitro study on spontaneous cervical contractility in the cow during oestrus and diestrus. J. Vet. Med. A. 50, 442-446.

HIRSBRUNNER, G., B. KNUTTI, H. BURKHARDT und A. STEINER (2004): Chirurgische und konservative Methode zur Entfernung von abgestorbenen Feten beim Rind. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 146, 515-521.

HIRSBRUNNER, G., P. ZANOLARI, H. ALTHAUS, J. HUSLER und A. STEINER (2007): Influence of prostaglandin E<sub>2</sub> on parturition in cattle. Vet. Rec. 161, 414-417.

HIRSBRUNNER, G., C. KAUFMANN, C. KELLER, J. HUSLER und A. STEINER (2010): Spontaneous myometrial contractility in cows suffering from endometritis-Influence of localisation, smooth muscle layer and cycle phase. An in vitro study. Anim. Reprod. Sci. 118, 124-130.

JENNER, L. J., T. J. PARKINSON und G. E. LAMMING (1991): Uterine oxytocin receptors in cyclic and pregnant cows. J. Reprod. Fertil. 91, 49-58.

KAUFMANN, C., C. KELLER, A. OEVERMANN, A. STEINER und G. HIRSBRUNNER (2008): Spontaneous contractility of bovine myometrium in vitro depending on topography and cycle phase. Theriogenology 70, 880-886.

KEHRER, E. (1907): Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. Gynecol. Obstet. 81, 160-210.

KHALIFA, R. M., B. L. SAYRE und G. S. LEWIS (1992): Exogenous oxytocin dilates the cervix in ewes. J. Anim. Sci. 70, 38-42.

KLEIN, R., D. SCHAMS, K. FAILING und B. HOFFMANN (2003): Investigations on the re-establishment of the positive feedback of oestradiol during anoestrus in the bitch. Reprod Domest Anim 38, 13-20.

KÜNDIG, H., R. THUN, K. ZEROBIN und B. BACHMANN (1990a): Die Uterusmotorik des Rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium. I. Die Spontanmotorik. Schweiz. Arch. Tierh. 132, 77-84.

KÜNDIG, H., R. THUN und K. ZEROBIN (1990b): Die Uterusmotorik des Rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium. II. Medikamentelle Beeinflussung. Schweiz. Arch. Tierh. 132, 515-524.

KUSCHINSKY, G., H. LUELLMANN und K. H. MOSLER (1959): Über den Einfluss von Chinin, Papaverin und Temperaturherabsetzung auf die mechanische und elektrische Aktivität des isolierten Uterus der Ratte. N.-S. Arch. Ex. Path. Ph. 237, 495-506.

LEDGER, W. L., D. A. ELLWOOD und M. J. TAYLOR (1983): Cervical softening in late pregnant sheep by infusion of prostaglandin E<sub>2</sub> into a cervical artery. J. Reprod. Fertil. 69, 511-5.

LEUNG, S. T. und D. C. WATHES (2000): Oestradiol regulation of oxytocin receptor expression in cyclic bovine endometrium. *J. Reprod. Fertil.* 119, 287-292.

LUDWICK, J. R. und P. BASS (1967): Contractile and electric activity of the extrahepatic biliary tract and duodenum. *Surg. Gynecol. Obstet.* 124, 536-46.

LYONS, E. A., P. J. TAYLOR, X. H. ZHENG, G. BALLARD, C. S. LEVI und J. V. KRENTSER (1991): Characterization of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. *Fertil. Steril.* 55, 771-774.

MARTIN, L. R., W. F. WILLIAMS, E. RUSSEK und T. S. GROSS (1981): Postpartum uterine motility measurements in dairy cows retaining their fetal membranes. *Theriogenology* 15, 513-524.

MCCRACKEN, J. A., E. E. CUSTER und J. C. LAMSA (1999): Luteolysis: A neuroendocrine-mediated event. *Physiol. Rev.* 79, 263-323.

MOSLER, K. H. (1961): Über den Einfluß von Chinin auf die Dosiswirkungskurve von Acetylcholin am isolierten Uterus der Ratte. *N.-S. Arch. Pharmacol.* 242, 12-16.

NORSTRÖM, A., A. ANDERSSON und H. VILHARDT (1990): Contractile effect of oxytocin and 1-deamino-1-carba-2-tyrosine (0-methyl)-oxytocin in myometrial tissue from non-pregnant and term pregnant women. *Acta Endocrinol.-Cop.* 122, 566-568.

O'SULLIVAN, C. J., N. M. ALLEN, A. J. O'LOUGHLIN, A. M. FRIEL und J. J. MORRISON (2004): Thrombin and PAR1-activating peptide: effects on human uterine contractility in vitro. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190, 1098-1105.

PATIL, R. K., S. N. SINHA, S. EINARSSON und I. SETTERGREN (1980): The effect of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and oxytocin on bovine myometrium in vitro. *Nord. Vet. Med.* 32, 474-479.

PIERSON, R. A. und O. J. GINTHER (1987): Ultrasonographic appearance of the bovine uterus during the estrous cycle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 190, 995-1001.

RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., D. MCKENNA, P. G. WESTON, H. L. WHITMORE und B. K. GUSTAFSSON (1987a): Uterine motility in the cow during the estrous cycle. I. Spontaneous activity. *Theriogenology* 27, 337-348.

RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., J. KO, D. MCKENNA, P. G. WESTON, H. L. WHITMORE, B. K. GUSTAFSSON und W. C. WAGNER (1987b): Uterine motility in the cow during the estrous cycle. II. Comparative effects of prostaglandins  $F_{2\alpha}$ ,  $E_2$ , and cloprostenol. *Theriogenology* 27, 349-358.

RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., D. MCKENNA, P. G. WESTON, B. K. GUSTAFSSON und H. L. WHITMORE (1987c): Uterine motility in the cow during the estrous cycle. III. Effects of oxytocin, xylazine, and adrenoceptor blockers. *Theriogenology* 27, 359-368.

RUCKEBUSCH, Y. und F. BAYARD (1975): Motility of the oviduct and uterus of the cow during the oestrous cycle. *J. Reprod. Fertil.* 43, 23-32.

SCHÄFER, W. R. und H. P. ZAHRADNIK (2003): (Patho-) Physiologische Grundlagen des Geburtsbeginns. *Der Gynäkologe*. 37, 305-313.

SCHMID, G. und R. STOLLA (1988): Intrauterine Druckmessung beim Rind mittels Mikrotransducern. *Tierarztl. Umsch.* 43, 439-444.

SCHNORR, B. und M. KRESSIN (2006). Befruchtung und Fertilisation. In: *Embryologie der Haustiere*. 5. Auflage. Enke, Stuttgart, 35-38.

SENGER, P. L. (2003): The follicular phase. In: *Pathway to pregnancy and parturition*, 2nd edition. Current Conceptions Inc., Pullman, 164-187.

SHELDON, I. M. (2004): The postpartum uterus. *Vet. Clin. N. Am.-Food. A.* 20, 569-591.

SHEMESH, M., L. DOMBROVSKI, M. GUREVICH, L. S. SHORE, A. R. FUCHS und M. J. FIELDS (1997): Regulation of bovine cervical secretion of prostaglandins and synthesis of cyclooxygenase by oxytocin. *Reprod. Fert. Develop.* 9, 525-530.

STEER, P. J., M. C. CARTER, A. J. GORDON und R. W. BEARD (1978): The use of catheter-tip pressure transducers for the measurement of intrauterine pressure in labour. *Br. J. Obstet. Gynaec.* 85, 561-566.

STOLLA, R. und G. SCHMID (1990): Auswirkungen natürlicher und synthetischer PGF<sub>2α</sub>-Präparate auf die Uteruskontraktilität des Rindes. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 103, 198-202.



SORMSHAK, F. und C. V. BISHOP (2008): Board-invited review: Estrogen and progesterone signaling: Genomic and nongenomic actions in domestic ruminants. *J. Anim. Sci.* 86, 299-315.

TAVERNE, M. A., G. C. VAN DER WEYDEN, P. FONTIJNE, S. J. DIELEMAN, R. L. PASHEN und W. R. ALLEN (1979): In-vivo myometrial electrical activity in the cyclic mare. *J. Reprod. Fertil.* 56, 521-532.

THORBURN, G. D. (1991): The placenta, prostaglandins and parturition: a review. *Reprod. Fertil. Dev.* 3, 277-94.

VAN ENGELEN, E., M. A. TAVERNE, M. E. EVERTS, G. C. VAN DER WEIJDEN, A. DOORNENBAL und V. N. BREEVELD-DWARKASING (2007): EMG activity of the muscular and stromal layer of the cervix in relation to EMG activity of the myometrium and cervical dilatation in PGF<sub>2α</sub> induced parturition in the cow. *Theriogenology* 67, 1158-1167.

VAN ENGELEN, E., M. A. TAVERNE, M. E. EVERTS, G. C. VAN DER WEIJDEN, A. DOORNENBAL und V. N. BREEVELD DWARKASING (2007): Cervical diameter in relation to uterine and cervical EMG activity in early postpartum dairy cows with retained placentas after PGF<sub>2α</sub> induced calving. *Theriogenology* 68, 213-222.

VENABLE, J. H. und L. E. MCDONALD (1958): Postparturient bovine uterine motility; normal and after experimentally produced retention of the fetal membranes. *Am. J. Vet. Res.* 19, 308-313.

VON HOPPEN, H. O., J. UNSHELM und P. HAUPT (1978): Cervixerweiterung und Lutealfunktion nach intracervicaler Injektion eines synthetischen Prostaglandin E<sub>2</sub>-Derivats beim Rind. *Reprod. Domest. Anim.* 13, 68-70.

ZEROBIN, K. und H. SPÖRRI (1972): Motility of the bovine and porcine uterus and fallopian tube. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.* 16, 303-354.

## 9 Lebenslauf

Manuel Thomas Adler

1. Oktober 1977	geboren in München
1984-1988	Grundschule, Gröbenzell
1988-1997	Gymnasium, Gröbenzell
1997-1998	Zivildienst, Gröbenzell
1998-1999	StEP (Studium und Erfahrung in der Praxis), bei der AUDI AG, Ingolstadt
1999-2000	Servicemitarbeiter Daiwa-Cormoran GmbH, Gröbenzell
2000-2006	Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität, München
2006-2010	Assistent und Doktorand an der Klinik für Fortpflanzungsmedizin, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich
Seit Januar 2011	Assistentztierarzt in der Gross- und Kleintierpraxis Lai, Lenzerheide

## **10 Danksagung**

An dieser Stelle danke ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, ganz herzlich:

Herrn Dr. W. Kähn für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. U. Bleul für die Übernahme des Referats und die allzeit gewährte freundliche Unterstützung.

Frau PD Dr. G. Hirsbrunner für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Prof. Dr. M. Hässig für die freundliche Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Herrn Prof. Dr. G. Schuler, Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie der Gross- und Kleintiere, Justus-Liebig-Universität, Giessen, Deutschland und den Mitarbeitern Frau S. Feller und Herrn W. H. Damm für die Auswertung der Blutproben.

Meinen Kolleginnen und Kollegen Dr. Markus Rösch, Dr. Beatrice Wenzinger, Susanne Peterson, Domenico Waldvogel, Barbara Bircher und Tanja Bylang, die mir bei der Anbringung der Messeinrichtung assistiert haben.

Allen Tierpflegerinnen und Tierpflegern des Tierspitals Zürich für die Versorgung der Kühe.

Herrn Joachim Burkhardt für die Unterstützung bei der Formatierung der Dissertation.

Meinen Eltern Marianne und Dr. Karl-Werner Adler für ihre Unterstützung und  
im Besonderen meiner Mutter für das Korrekturlesen.